



PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11) Publication number: 2003113120 A

(43) Date of publication of application: 18.04.03

(51) Int. Cl.

A61K 45/06
A61K 31/138
A61K 31/216
A61K 31/22
A61K 31/401
A61K 31/403
A61K 31/404
A61K 31/4152
A61K 31/4178
A61K 31/4184
A61K 31/4245
A61K 31/4422
A61K 31/4439
A61K 31/455
A61K 31/4709
A61K 31/496
A61K 31/519
A61K 31/55
A61K 31/551
A61K 31/554
A61K 31/565
A61K 31/585
A61K 31/60
A61K 31/727
A61K 38/00
A61K 39/395
A61K 47/30
A61K 47/34
A61P 3/06
A61P 3/10
A61P 5/00
A61P 7/02
A61P 9/00
A61P 9/12

(21) Application number: 2002225671**(22) Date of filing: 02.08.02****(30) Priority: 03.08.01 JP 2001236794****(71) Applicant: TAKEDA CHEM IND LTD****(72) Inventor: KAWAMURA TATSU
KUSUMOTO KEJI
HOSHINO TETSUO****(54) SUSTAINED RELEASE MEDICINE****(57) Abstract:**

PROBLEM TO BE SOLVED: To provide a sustained release medicine which exhibits remarkable effects as a reduced dose with reduced side effects.

SOLUTION: This sustained release medicine comprises

(A) an angiotensin II antagonist and (B) one or more medicines selected from an anti-hypertensive medicine, an anti-hypoglycemic medicine, an anti-hyperlipemic medicine, an anti-thrombotic medicine, an anti-climacteric medicine, and an anti-cancer medicine.

COPYRIGHT: (C)2003,JPO.

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開2003-113120

(P2003-113120A)

(43) 公開日 平成15年4月18日 (2003.4.18)

(51) Int.Cl. ⁷	識別記号	F I	テマート(参考)
A 6 1 K 45/06		A 6 1 K 45/06	4 C 0 7 6
31/138		31/138	4 C 0 8 4
31/216		31/216	4 C 0 8 5
31/22		31/22	4 C 0 8 6
31/401		31/401	4 C 2 0 6
審査請求 未請求 請求項の数45 O L (全 44 頁) 最終頁に続く			

(21) 出願番号 特願2002-225671(P2002-225671)

(22) 出願日 平成14年8月2日(2002.8.2)

(31) 優先権主張番号 特願2001-236794(P2001-236794)

(32) 優先日 平成13年8月3日(2001.8.3)

(33) 優先権主張国 日本 (J P)

(71) 出願人 000002934

武田薬品工業株式会社

大阪府大阪市中央区道修町四丁目1番1号

(72) 発明者 川村 龍

大阪府大阪市淀川区新高6丁目14番9号

B-706号

(72) 発明者 楠本 啓司

大阪府三島郡島本町広瀬4丁目18番15-508

(74) 代理人 100114041

弁理士 高橋 秀一 (外1名)

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 徐放性医薬

(57) 【要約】

【課題】 顕著な効果を奏し、投与量が減少され、かつ副作用が軽減された徐放性医薬を提供する。

【解決手段】 (A) アンギオテンシンII拮抗薬と、

(B) 高血圧治療薬、血糖降下薬、高脂血症治療薬、抗血栓薬、更年期障害治療薬および抗癌薬から選ばれる一種または二種以上の薬物とを組み合わせる徐放性医薬。

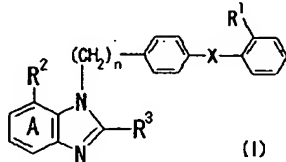
【特許請求の範囲】

【請求項1】 (A) アンギオテンシンII拮抗薬と、

(B) 高血圧治療薬、血糖降下薬、高脂血症治療薬、抗血栓薬、更年期障害治療薬および抗癌薬から選ばれる一種または二種以上の薬物とを組み合わせる余放性医薬。

【請求項2】 アンギオテンシンII拮抗薬が式 (I)

【化1】



(式中、 R^1 は陰イオンを形成しうる基またはそれに変じうる基を示し、 X はフェニレン基とフェニル基が直接または原子鎖2以下のスペーサーを介して結合していることを示し、 n は1または2を示し、環Aはさらに置換基を有していてもよいベンゼン環を示し、 R^2 は陰イオンを形成しうる基またはそれに変じうる基を示し、 R^3 はヘテロ原子を介して結合していてもよく、置換基を有していてもよい炭化水素残基を示す)で表される化合物またはその塩である請求項1記載の医薬。

【請求項3】 アンギオテンシンII拮抗薬がロサルタン、エプロサルタン、カンデサルタン シレキセチル、カンデサルタン、バルサルタン、テルミサルタン、イルベサルタン、オルメサルタンまたはタソサルタンである請求項1記載の医薬。

【請求項4】 アンギオテンシンII拮抗薬が2-エトキシ-1-[[2'- (1H-テトラゾール-5-イル) ビフェニル-4-イル] メチル] ベンズイミダゾール-7-カルボン酸、1- (シクロヘキシルオキシカルボニルオキシ) エチル 2-エトキシ-1-[[2'- (1H-テトラゾール-5-イル) ビフェニル-4-イル] メチル] ベンズイミダゾール-7-カルボキシラートもしくは2-エトキシ-1-[[2'- (2, 5-ジヒドロ-5-オキソ-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル) ビフェニル-4-イル] メチル] ベンズイミダゾール-7-カルボン酸またはその塩である請求項1記載の医薬。

【請求項5】 高血圧治療薬が、アンギオテンシン変換酵素阻害薬、利尿剤、カルシウム拮抗薬、バソプレッシン拮抗薬、アンギオテンシン変換酵素並びに中性エンドペプチダーゼ阻害薬、 β ブロッカーおよびアルドステロン拮抗薬から選ばれる薬物である請求項1記載の医薬。

【請求項6】 アンギオテンシン変換酵素阻害薬がエナラプリル、シラザプリル、テモカプリル、トランドラプリル、リジノプリルおよびラミプリルから選ばれる薬物である請求項5記載の医薬。

【請求項7】 利尿剤がインダパミド、トリクロルメチア

ジド、ブメタミド、ヒドロクロチアジドおよびメトラゾンから選ばれる薬物である請求項5記載の医薬。

【請求項8】 カルシウム拮抗薬がアムロジピン、ニトレンジピンおよびマニジピンから選ばれる薬物である請求項5記載の医薬。

【請求項9】 バソプレッシン拮抗薬がトルバプタン、塩酸コニバプタンおよびレルコバプタンから選ばれる薬物である請求項5記載の医薬。

【請求項10】 アンギオテンシン変換酵素並びに中性エンドペプチダーゼ阻害薬がオマパトリラート、ファシドトリルおよびサンパトリラートから選ばれる薬物である請求項5記載の医薬。

【請求項11】 β ブロッカーがカルベジロール、メプロロールおよびプロプラノロールから選ばれる薬物である請求項5記載の医薬。

【請求項12】 アルドステロン拮抗薬がスピロラクトンである請求項5記載の医薬。

【請求項13】 血糖降下薬がインスリン感受性改善薬、インスリン分泌促進薬またはインスリン製剤である請求項1記載の医薬。

【請求項14】 インスリン感受性改善薬が塩酸ビオグリタゾン、トログリタゾンおよびマレイン酸ロシグリタゾンから選ばれる薬物である請求項13記載の医薬。

【請求項15】 インスリン分泌促進薬がグリベンクラミド、ナテグリニドおよびレバグリニドから選ばれる薬物である請求項13記載の医薬。

【請求項16】 高脂血症治療薬がスタチン系薬剤、フィブラート系薬剤またはニコチン酸誘導体である請求項1記載の医薬。

【請求項17】 スタチン系薬剤がセリバスタチンナトリウム、プラバスタチンナトリウム、シンバスタチンおよびアトロバスタチンカルシウム水和物から選ばれる薬物である請求項16記載の医薬。

【請求項18】 フィブラート系薬剤がフェノフィブラート、フェノフィブリン酸、ベザフィブラートまたはゲムフィプロジルである請求項16記載の医薬。

【請求項19】 ニコチン酸誘導体がニセリトロールまたはコレキサミンである請求項16記載の医薬。

【請求項20】 抗血栓薬がGPIIb/IIIa拮抗薬、低分子量ヘパリン、トロンビン阻害薬および抗血小板薬から選ばれる薬物である請求項1記載の医薬。

【請求項21】 GPIIb/IIIa拮抗薬がアブキシマブである請求項20記載の医薬。

【請求項22】 低分子量ヘパリンがエノキサパリンナトリウムである請求項20記載の医薬。

【請求項23】 トロンビン阻害薬がアルガトロバンである請求項20記載の医薬。

【請求項24】 抗血小板薬が硫酸クロピドグレルまたはアスピリンである請求項20記載の医薬。

【請求項25】 更年期障害治療薬がエストラジオール、

吉草酸エストラジオールおよび結合型エストロゲンから選ばれるエストロゲンである請求項1記載の医薬。

【請求項26】抗癌薬がGnRHアゴニストまたはアンタゴニストである請求項1記載の医薬。

【請求項27】GnRHアゴニストがリユープロレリンまたはその塩である請求項26記載の医薬。

【請求項28】(A)アンギオテンシンII拮抗薬と、
(B)高血圧治療薬、血糖降下薬、高脂血症治療薬、抗血栓薬、更年期障害治療薬および抗癌薬から選ばれる一種または二種以上の薬物とを含有してなる請求項1記載の医薬。 10

【請求項29】(A)アンギオテンシンII拮抗薬を含有する徐放性製剤と、(B)高血圧治療薬、血糖降下薬、高脂血症治療薬、抗血栓薬、更年期障害治療薬および抗癌薬から選ばれる一種または二種以上の薬物を含有する徐放性製剤とを含有してなる請求項1記載の医薬。

【請求項30】(A)アンギオテンシンII拮抗薬を含有する徐放性製剤と、(B)高血圧治療薬、血糖降下薬、高脂血症治療薬、抗血栓薬、更年期障害治療薬および抗癌薬から選ばれる一種または二種以上の薬物を含有する徐放性製剤とを組み合わせる請求項1記載の医薬。 20

【請求項31】(C)生体内分解性ポリマーを含有する請求項1記載の医薬。

【請求項32】生体内分解性ポリマーが α -ヒドロキシカルボン酸重合体である請求項31記載の医薬。

【請求項33】 α -ヒドロキシカルボン酸重合体が乳酸-グリコール酸重合体である請求項32記載の医薬。

【請求項34】乳酸とグリコール酸の組成モル比が10/0~40/60である請求項33記載の医薬。

【請求項35】重合体の重量平均分子量が3,000~50,000である請求項32記載の医薬。 30

【請求項36】注射用である請求項1記載の医薬。

【請求項37】循環器系疾患の予防・治療剤である請求項1記載の医薬。

【請求項38】高血圧症の予防・治療剤である請求項1記載の医薬。

【請求項39】血圧日内変動異常の予防・治療剤である請求項1記載の医薬。

【請求項40】臓器障害の予防・治療剤である請求項1記載の医薬。 40

【請求項41】癌の予防・治療剤である請求項1記載の医薬。

【請求項42】臓器保護剤である請求項1記載の医薬。

【請求項43】請求項1記載の医薬を哺乳動物に投与することを特徴とする循環器系疾患、高血圧症、血圧日内変動異常、臓器障害または癌の治療方法。

【請求項44】循環器系疾患、高血圧症、血圧日内変動異常、臓器障害または癌の治療剤を製造するための、請求項1記載の医薬の使用。

【請求項45】アンギオテンシンII拮抗薬、高血圧治療 50

薬、血糖降下薬および高脂血症治療薬から選ばれる二もしくは三種の薬物を組み合わせる徐放性医薬。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、(A)アンギオテンシンII拮抗薬（以下、「AII拮抗薬」と略称する場合がある）と、(B)高血圧治療薬、血糖降下薬、高脂血症治療薬、抗血栓薬、更年期障害治療薬および抗癌薬から選ばれる一種または二種以上の薬物とを組み合わせる徐放性医薬等に関する。

【0002】

【従来の技術】アンギオテンシンIIは、強力な血管収縮作用、アルドステロン生成作用および細胞増殖作用を有し、各種循環器系疾患のメディエータの一つであると考えられている。このアンギオテンシンIIとアンギオテンシンII受容体で拮抗し、アンギオテンシンIIの作用を抑制するアンギオテンシンII拮抗薬は、高血圧症、心臓疾患（例えば、心不全、心筋梗塞など）、脳卒中、腎炎、動脈硬化などの循環器系疾患の予防・治療に有用である。一方、糖尿病の治療においては、糖尿病食後過血糖改善薬による治療、または末梢組織におけるグルコース取り込みに対するインスリン感受性の低下をインスリン感受性増強薬により改善する治療などが用いられている。さらに、高脂血症の治療においては、HMG-C o A還元酵素(3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase)阻害薬で、コレステロールの生合成を抑制する方法が用いられている。なかでも、高血圧症、耐糖能異常、脂質代謝異常などは、相互に合併しやすいことが知られており、特に、高血圧症とインスリン抵抗性、あるいは高血圧症と動脈硬化などは、互いにそれぞれの疾患を増悪すると考えられている。

【0003】

【発明が解決しようとする課題】本発明は、AII拮抗薬と、それ以外の作用機序を有する薬剤とを組み合わせるとともに徐放性医薬（例えば徐放性注射剤等）に製剤化することによって、AII介在性の諸疾患、特に、高血圧症、高脂血症、動脈硬化、糖尿病などの単独疾患あるいはこれらの合併症（例えば、血栓症、更年期障害、癌等）において、格別に顕著な効果を発揮させ、薬物を単剤で投与した時に見られる種々の欠点を補おうとするものである。

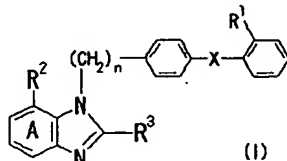
【0004】

【課題を解決するための手段】本発明者らは、種々検討した結果、(A)AII拮抗薬と、(B)高血圧治療薬、血糖降下薬、高脂血症治療薬、抗血栓薬、更年期障害治療薬および抗癌薬から選ばれる一種または二種以上の薬物とを組み合わせる徐放性製剤（例えば徐放性注射剤等）として実際に初めて用いることにより、例えば医薬効果、安全性、安定性、投与量、投与形態、使用方法等の医薬として求められる性質において、それぞれの単一

薬物投与時には見られなかった格別顕著な効果が発揮されることを見出し、これらに基づいて本発明を完成した。

【0005】すなわち本発明は、〔1〕(A) アンギオテンシンII拮抗薬と、(B) 高血圧治療薬、血糖降下薬、高脂血症治療薬、抗血栓薬、更年期障害治療薬および抗癌薬から選ばれる一種または二種以上の薬物とを組み合わせる徐放性医薬、〔2〕アンギオテンシンII拮抗薬が式(I)

【化2】



(式中、R¹は陰イオンを形成しうる基またはそれに変じうる基を示し、Xはフェニレン基とフェニル基が直接または原子鎖2以下のスペーサーを介して結合していることを示し、nは1または2を示し、環Aはさらに置換基を有していてもよいベンゼン環を示し、R²は陰イオンを形成しうる基またはそれに変じうる基を示し、R³はヘテロ原子を介して結合していてもよく、置換基を有していてもよい炭水素残基を示す)で表される化合物またはその塩である前記〔1〕記載の医薬、〔3〕アンギオテンシンII拮抗薬がロサルタン、エプロサルタン、カンデサルタン シレキセチル、カンデサルタン、バルサルタン、テルミサルタン、イルベサルタン、オルメサルタンまたはタソサルタンである前記〔1〕記載の医薬、〔4〕アンギオテンシンII拮抗薬が2-エトキシ-1-〔〔2'- (1H-テトラゾール-5-イル) ピフェニル-4-イル〕メチル〕ベンズイミダゾール-7-カルボン酸またはその塩である前記〔1〕記載の医薬、〔5〕アンギオテンシンII拮抗薬が1-(シクロヘキシルオキシカルボニルオキシ)エチル 2-エトキシ-1-〔〔2'- (1H-テトラゾール-5-イル) ピフェニル-4-イル〕メチル〕ベンズイミダゾール-7-カルボキシラートまたはその塩である前記〔1〕記載の医薬、〔6〕アンギオテンシンII拮抗薬が2-エトキシ-1-〔〔2'- (2, 5-ジヒドロ-5-オキソ-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル) ピフェニル-4-イル〕メチル〕ベンズイミダゾール-7-カルボン酸またはその塩である前記〔1〕記載の医薬、〔7〕高血圧治療薬が、アンギオテンシン変換酵素阻害薬、利尿剤、カルシウム拮抗薬、バソプレッシン拮抗薬、アンギオテンシン変換酵素並びに中性エンドペプチダーゼ阻害薬、βブロッカーおよびアルドステロン拮抗薬から選ばれる薬物である前記〔1〕記載の医薬、〔8〕アンギオテンシン変換酵素阻害薬がエナラプリル、シラザプリル、テモカプリル、トランドラプリル、リジノプリルお

よびラミプリルから選ばれる薬物である前記〔7〕記載の医薬、〔9〕利尿剤がインダパミド、トリクロルメチアジド、ブメタミド、ヒドロクロチアジドおよびメトラゾンから選ばれる薬物である前記〔7〕記載の医薬、〔10〕カルシウム拮抗薬がアムロジピン、ニトレンジピンおよびマニジピンから選ばれる薬物である前記

〔7〕記載の医薬、〔11〕バソプレッシン拮抗薬がトルバプタン、塩酸コニバプタンおよびレルコバプタンから選ばれる薬物である前記〔7〕記載の医薬、〔12〕アンギオテンシン変換酵素並びに中性エンドペプチダーゼ阻害薬がオマパトリラート、ファシドトリルおよびサンパトリラートから選ばれる薬物である前記〔7〕記載の医薬、〔13〕βブロッカーがカルベジロール、メトプロロールおよびプロプラノロールから選ばれる薬物である前記〔7〕記載の医薬、〔14〕アルドステロン拮抗薬がスピロラクトンである前記〔7〕記載の医薬、

〔15〕血糖降下薬がインスリン感受性改善薬、インスリン分泌促進薬またはインスリン製剤である前記〔1〕記載の医薬、〔16〕インスリン感受性改善薬が塩酸ピオグリタゾン、トログリタゾンおよびマレイン酸ロシグリタゾンから選ばれる薬物である前記〔15〕記載の医薬、〔17〕インスリン分泌促進薬がグリベンクラミド、ナテグリニドおよびレバグリニドから選ばれる薬物である前記〔15〕記載の医薬、〔18〕高脂血症治療薬がスタチン系薬剤、フィブラート系薬剤またはニコチン酸誘導体である前記〔1〕記載の医薬、〔19〕スタチン系薬剤がセリバスタチンナトリウム、プラバスタチンナトリウム、シンバスタチンおよびアトロバスタチンカルシウム水和物から選ばれる薬物である前記〔18〕記載の医薬、〔20〕フィブラート系薬剤がフェノフィブラート、フェノフィブリン酸、ベザフィブラートまたはゲムフィプロジルである前記〔18〕記載の医薬、

〔21〕ニコチン酸誘導体がニセリトロールまたはコレキサミンである前記〔18〕記載の医薬、〔22〕抗血栓薬がGPIIb/IIIa拮抗薬、低分子量ヘパリン、トロンビン阻害薬および抗血小板薬から選ばれる薬物である前記〔1〕記載の医薬、〔23〕GPIIb/IIIa拮抗薬がアブシキシマブである前記〔22〕記載の医薬、〔24〕低分子量ヘパリンがエノキサパリンである前記〔22〕記載の医薬、〔25〕トロンビン阻害薬がアルガトロバンである前記〔22〕記載の医薬、〔26〕抗血小板薬が硫酸クロピドグレルまたはアスピリンである前記〔22〕記載の医薬、〔27〕更年期障害治療薬がエストラジオール、吉草酸エストラジオールおよび結合型エストロゲンから選ばれるエストロゲンである前記〔1〕記載の医薬、〔28〕抗癌薬がGnRHアゴニストまたはアンタゴニストである前記〔1〕記載の医薬、〔29〕GnRHアゴニストがリュープロレリンまたはその塩である前記〔28〕記載の医薬、〔30〕(A) アンギオテンシンII拮抗薬と、(B) 高血圧治療薬、血糖降下薬、高脂

血症治療薬、抗血栓薬、更年期障害治療薬および抗癌薬から選ばれる一種または二種以上の薬物とを含有してなる前記〔1〕記載の医薬、〔31〕(A) アンギオテンシンII拮抗薬を含有する徐放性製剤と、(B) 高血圧治療薬、血糖降下薬、高脂血症治療薬、抗血栓薬、更年期障害治療薬および抗癌薬から選ばれる一種または二種以上の薬物とを含有する徐放性製剤とを含有してなる前記

〔1〕記載の医薬、〔32〕(A) アンギオテンシンII拮抗薬を含有する徐放性製剤と、(B) 高血圧治療薬、血糖降下薬、高脂血症治療薬、抗血栓薬、更年期障害治療薬および抗癌薬から選ばれる一種または二種以上の薬物とを含有する徐放性製剤とを組み合わせる前記

〔1〕記載の医薬、〔33〕(C) 生体内分解性ポリマーを含有する前記〔1〕記載の医薬、〔34〕生体内分解性ポリマーが α -ヒドロキシカルボン酸重合体である前記〔33〕記載の医薬、〔35〕 α -ヒドロキシカルボン酸重合体が乳酸-グリコール酸重合体である前記

〔34〕記載の医薬、〔36〕乳酸とグリコール酸の組成モル比が100/0~40/60である前記〔35〕

記載の医薬、〔37〕重合体の重量平均分子量が3,000~50,000である前記〔34〕記載の医薬、

〔38〕注射用である前記〔1〕記載の医薬、〔39〕循環器系疾患の予防・治療剤である前記〔1〕記載の医薬、〔40〕高血圧症の予防・治療剤である前記〔1〕記載の医薬、〔41〕血圧日内変動異常の予防・治療剤である前記〔1〕記載の医薬、〔42〕臓器障害の予防・治療剤である前記〔1〕記載の医薬、〔43〕癌の予防・治療剤である前記〔1〕記載の医薬、〔44〕臓器保護剤である前記〔1〕記載の医薬、〔45〕前記

〔1〕記載の医薬を哺乳動物に投与することを特徴とする循環器系疾患、高血圧症、血圧日内変動異常、臓器障害または癌の治療方法、〔46〕循環器系疾患、高血圧症、血圧日内変動異常、臓器障害または癌の治療剤を製造するための、前記〔1〕記載の医薬の使用、および〔47〕アンギオテンシンII拮抗薬、高血圧治療薬、血糖降下薬および高脂血症治療薬から選ばれる二もしくは三種の薬物を組み合わせる徐放性医薬などに関する。

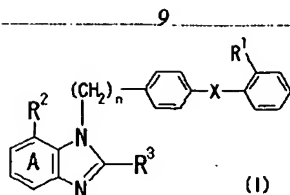
【0006】本発明におけるAII拮抗薬が有するアンギオテンシンII拮抗作用とは、細胞膜上のアンギオテンシンII受容体へのアンギオテンシンIIの結合を競合的、または非競合的に阻害し、アンギオテンシンIIにより誘導される強い血管収縮作用や血管平滑筋増殖作用を減弱し、高血圧の症状を緩和させる作用のことを言う。本発明で用いられるAII拮抗薬はペプチド性でも非ペプチド性でもよいが、作用時間が長い利点がある、非ペプチド性の拮抗作用を有する化合物が好ましい。アンギオテンシンII拮抗作用を有する化合物としては、分子内に酸素原子を有する化合物が好ましく、なかでもエーテル結合またはカルボニル基（該カルボニル基は、共鳴して水酸

基を形成していてもよい）を有する化合物であることが好ましく、エーテル結合を有する化合物またはケトン誘導体がさらに好ましく、とりわけエーテル誘導体が好ましい。非ペプチド性のアンギオテンシンII拮抗作用を有する化合物としては特に限定されないが、特開昭56-71073号公報、特開昭56-71074号公報、特開昭57-98270号公報、特開昭58-157768号公報、USP4,355,040およびUSP4,340,598等に記載されたイミダゾール誘導体、またEP-253310、EP-291969、EP-324377、EP-403158、WO-9100277、特開昭63-23868号公報および特開平1-117876号公報等に記載されたイミダゾール誘導体、また、USP5,183,899、EP-323841、EP-409332および特開平1-287071号公報等に記載されたピロール、ピラゾールおよびトリアゾール誘導体、また、USP4,880,804、EP-0392317、EP-0399732、EP-0400835、EP-425921、EP-459136および特開平3-63264号公報等に記載されたベンズイミダゾール誘導体、EP-399731等に記載されたアザインデン誘導体、EP-407342等に記載されたピリミドン誘導体、EP-411766等に記載されたキナゾリン誘導体、EP-430300等に記載されたキサンチン誘導体、EP-434038等に記載された縮合イミダゾール誘導体、EP-442473等に記載されたピリミジンジオン誘導体、EP-443568等に記載されたチエノピリドン誘導体、さらに、EP-445811、EP-483683、EP-518033、EP-520423、EP-588299、EP-603712等に記載された複素環化合物、また、ジャーナル オブ メディシナル ケミストリー

(Journal of Medicinal Chemistry、39巻、3号、625-656頁、1996年)に記載されている化合物等が用いられる。非ペプチド性のアンギオテンシンII拮抗作用を有する化合物としては、上述した公知文献に記載の化合物の他、アンギオテンシンII拮抗作用を有する非ペプチド性化合物であれば、何れを用いてよく、なかでも、ロサルタン (Losartan (DuP753))、ロサルタンカリウム、エプロサルタン (Eprosartan (SK&F108566))、カンデサルタン シレキセチル (Candesartan cilexetil (TCV-116))、バルサルタン (Valsartan (CGP-48933))、テルミサルタン (Telmisartan (BIBR277))、イルベサルタン (Irbesartan (SR47436))、タソサルタン (Tasosartan (ANA-756))、オルメサルタン メドキシミルおよびこれらの代謝活性物質 (カンデサルタン、オルメサルタンなど) 等が好ましく用いられる。

【0007】また、アンギオテンシンII拮抗作用を有する非ペプチド性化合物としては、例えば、式(I)

【化3】

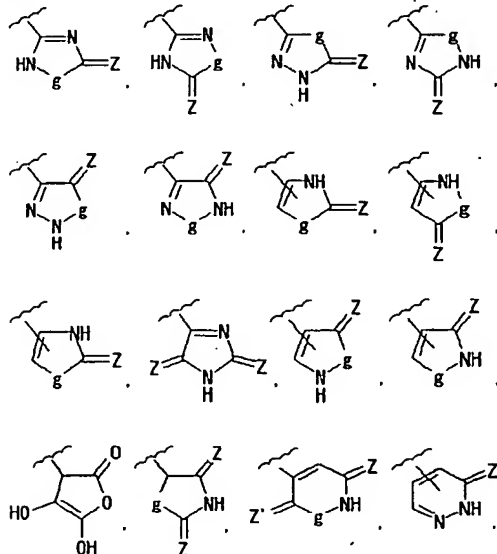


(式中、 R^1 は陰イオンを形成しうる基またはそれに変じうる基を示し、 X はフェニレン基とフェニル基が直接または原子鎖2以下のスペーサーを介して結合していることを示し、 n は1または2を示し、環Aはさらに置換基を有していてもよいベンゼン環を示し、 R^2 は陰イオンを形成しうる基またはそれに変じうる基を示し、 R^3 はヘテロ原子を介して結合していてもよく、置換基を有していてもよい炭化水素残基（好ましくは、置換基を有していてもよく、酸素原子を介して結合する炭化水素残基）を示す）で表されるベンズイミダゾール誘導体またはその塩などが好ましく用いられる。上記式（I）中、 R^1 としての陰イオンを形成しうる基（プロトンとして遊離しうる水素原子を有する基）としては、例えば、

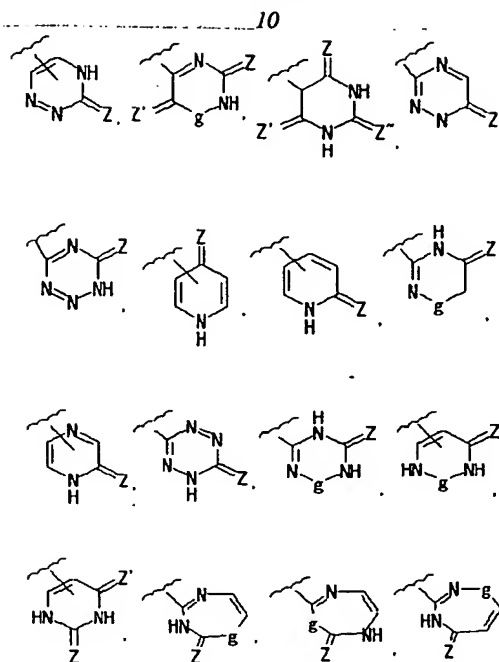
(1) カルボキシル基、(2) テトラゾリル基、(3) トリフルオロメタンスルホン酸アミド基（ $-\text{NH}\text{SO}_2\text{CF}_3$ ）、(4) リン酸基、(5) スルホン酸基、(6) N、S、Oのうちの1個または2個以上を含む5～7員（好ましくは5～6員）の単環状の置換されていてもよい複素環残基などが挙げられる。

【0008】上記した「N、S、Oのうちの1個または2個以上を含む5～7員（好ましくは5～6員）の単環状の置換されていてもよい複素環残基」としては、例えば、

【化4】

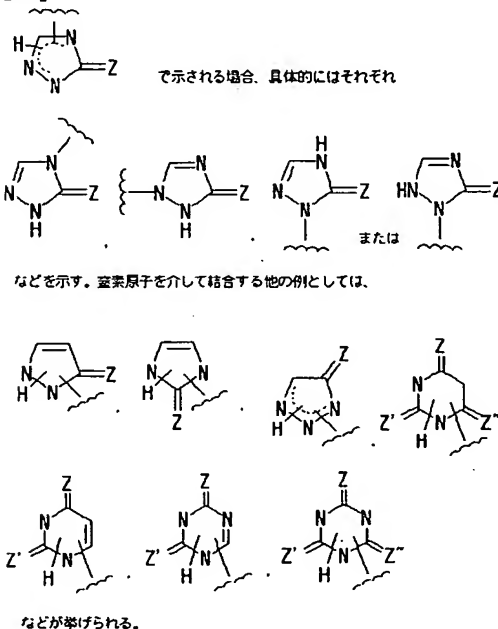


【化5】



などが挙げられ、また、 R^1 で表される複素環残基と該複素環残基が結合するフェニル基との結合は、上記式8中 g が $-\text{NH}-$ などを示す場合、上記に示すような炭素-炭素結合だけでなく、複数個存在する窒素原子の1つを介して結合していてもよい。例えば、 R^1 が

【化6】

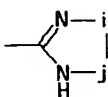


上記式中、 g は $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{NH}-$ 、 $-\text{O}-$ または $-\text{S}(\text{O})_m-$ を示し、 $>=\text{Z}$ 、 $>=\text{Z}'$ および $>=\text{Z}''$ はそれぞれカルボニル基、チオカルボニル基または酸化されていてもよい硫黄原子（例、S、S(O)、S(O)₂など）（好ましくはカルボニルまたはチオカルボニル基、さらに好ましくはカルボニル基）を示し、 m は0、1または2の整数を示す。

【0009】 R^1 で表される複素環残基としては、例え

ば、オキサジアゾロン環、オキサジアゾロチオン環またはチアジアゾロン環のようなプロトンドナーとしての NH -や OH 基とプロトンアクセプターとしてのカルボニル基、チオカルボニル基またはスルフィニル基などを同時に有する基などが好ましい。また、 R^1 で示される複素環残基は、環状の置換基が結合して縮合環を形成していてもよいが、 R^1 で表される複素環残基としては、5ないし6員環さらに5員環残基が好ましい。 R^1 で表される複素環残基としては、式

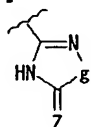
【化7】



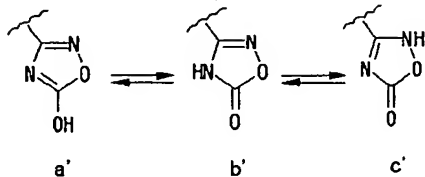
【式中、 i は $-\text{O}-$ または $-\text{S}-$ を示し、 j は $\geq \text{O}$ 、 $\geq \text{S}$ または $\geq \text{S}(\text{O})_m$ を示し、 m は前記と同意義を示す】で表される基（なかでも、2, 5-ジヒドロ-5-オキソ-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル、2, 5-ジヒドロ-5-チオキソ-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル、2, 5-ジヒドロ-5-オキソ-1, 2, 4-チアジアゾール-3-イル、とりわけ、2, 5-ジヒドロ-5-オキソ-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル）が好ましい。

【0010】また、上記複素環残基（ R^1 ）は下記に示すように互変異性体が存在する。例えば、

【化8】

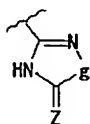


において、 $z=\text{O}$ 、 $g=\text{O}$ の時



のような a' 、 b' および c' の3つの互変異性体が存在するが式

【化9】



で示される複素環残基は上記の a' 、 b' および c' のすべてを含むものである。

【0011】 R^1 としての陰イオンを形成しうる基は、置換可能な位置において、置換されていてもよい低級（ C_{1-4} ）アルキル基またはアシル基（例、低級（ C_{2-5} ）アルカノイル、ベンゾイルなど）などで保護されていてもよい。置換されていてもよい低級

（ C_{1-4} ）アルキル基としては、例えば、（1）ハロゲン原子、ニトロ、低級（ C_{1-4} ）アルキル、低級（ C_{1-4} ）アルコキシなどを有していてもよいフェニル基1ないし3個で置換されていてもよい低級（ C_{1-4} ）アルキル基（例、メチル、トリフェニルメチル、 p -メトキシベンジル、 p -ニトロベンジルなど）、（2）低級（ C_{1-4} ）アルコキシ—低級（ C_{1-4} ）アルキル基（例、メトキシメチル、エトキシメチルなど）、（3）式 $-\text{CH}(\text{R}^4)-\text{OCOR}^5$ 【式中、 R^4 は（a）水素、（b）炭素数1-6の直鎖もしくは分枝状の低級アルキル基（例、メチル、エチル、 n -プロピル、イソプロピル、 n -ブチル、イソブチル、 t -ブチル、 n -ペンチル、イソペンチル、ネオペンチルなど）、（c）炭素数2-6の直鎖もしくは分枝状の低級アルケニル基または（d）炭素数3-8のシクロアルキル基（例、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルなど）を示し、 R^5 は（a）炭素数1-6の直鎖もしくは分枝状の低級アルキル基（例、メチル、エチル、 n -プロピル、イソプロピル、 n -ブチル、イソブチル、 sec -ブチル、 t -ブチル、 n -ペンチル、イソペンチル、ネオペンチルなど）、（b）炭素数2-6の直鎖もしくは分枝状の低級アルケニル基、（c）炭素数3-8のシクロアルキル基（例、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルなど）もしくは置換されていてもよいアリール基（例、ハロゲン原子、ニトロ、低級（ C_{1-4} ）アルキル、低級（ C_{1-4} ）アルコキシなどを有していてもよいフェニルまたはナフチル基など）で置換された炭素数1-3の低級アルキル基（例、ベンジル、 p -クロロベンジル、フェネチル、シクロペンチルメチル、シクロヘキシルメチルなど）、（d）炭素数3-8のシクロアルキルもしくは置換されていてもよいアリール基（例、ハロゲン原子、ニトロ、低級（ C_{1-4} ）アルキル、低級（ C_{1-4} ）アルコキシなどを有していてもよいフェニルまたはナフチル基など）で置換された炭素数2-3の低級アルケニル基（例、シンナミル等のビニル、プロベニル、アリル、イソプロベニルなどのアルケニル部を持つものなど）、（e）置換されていてもよいアリール基（例、フェニル、 p -トリル、ナフチル等のハロゲン原子、ニトロ、低級（ C_{1-4} ）アルキル、低級（ C_{1-4} ）アルコキシなどを有していてもよいフェニルまたはナフチル基など）、（f）炭素数1-6の直鎖もしくは分枝状の低級アルコキシ基（例、メトキシ、エトキシ、 n -プロポキシ、イソプロポキシ、 n -ブトキシ、イソブトキシ、 sec -ブトキシ、 t -ブトキシ、 n -ペンチルオキシ、イソペンチルオキシ、ネオペンチルオキシなど）、（g）炭素数2-8の直鎖もしくは分枝状の低級アルケニロキシ基（例、アリロキシ、イソブテニロキシなど）、（h）炭素数3-8のシクロアルキルオキシ基（例、シクロペンチルオキシ、シクロヘキシルオキシ、シクロヘプチルオキシな

ど)、(i)炭素数3-8のシクロアルキル(例、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルなど)もしくは置換されているもよいアリール基(例、ハロゲン原子、ニトロ、低級(C₁₋₄)アルキル、低級(C₁₋₄)アルコキシなどを有しているもよいフェニルまたはナフチル基など)で置換された炭素数1-3の低級アルコキシ基(例、ベンジロキシ、フェネチロキシ、シクロペンチルメトキシ、シクロヘキシルメトキシなどのメトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、イソプロポキシなどのアルコキシ部を持つものなど)、(j)炭素数3-8のシクロアルキル(例、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルなど)もしくは置換されているもよいアリール基(例、ハロゲン原子、ニトロ、低級(C₁₋₄)アルキル、低級(C₁₋₄)アルコキシなどを有しているもよいフェニルまたはナフチル基など)で置換された炭素数2-3の低級アルケニロキシ基(例、シンナミロキシ等のビニロキシ、プロベニロキシ、アリロキシ、イソプロベニロキシなどのアルケニロキシ部を持つものなど)または(k)置換されているもよいアリールオキシ基(例、フェノキシ、p-ニトロフェノキシ、ナフトキシ等のハロゲン原子、ニトロ、低級(C₁₋₄)アルキル、低級(C₁₋₄)アルコキシなどを有しているもよいフェノキシまたはナフトキシ基など)を示す]で表される基などが挙げられる。また、R¹としての陰イオンを形成しうる基は、上記した置換されているもよい低級(C₁₋₄)アルキル基またはアシル基(例、低級(C₂₋₅)アルカノイル、ベンゾイルなど)などの保護基以外に、置換可能な位置において、置換されているもよい低級(C₁₋₄)アルキル基(前記したR¹としての陰イオンを形成しうる基の保護基として例示された「置換されているもよい低級(C₁₋₄)アルキル基」と同様なものが挙げられる)、ハロゲン原子、ニトロ、シアノ、低級(C₁₋₄)アルコキシ、1ないし2個の低級(C₁₋₄)アルキルで置換されているもよいアミノなどの置換基を有しているもよい。

【0012】前記式中、R¹としての陰イオンを形成しうる基(プロトンとして遊離しうる水素原子を有する基)に変じうる基は、生物学的すなわち生理的条件下

(例えば、生体内酵素などによる酸化、還元あるいは加水分解などの生体内反応など)で陰イオンを形成しうる基に変じうる基(いわゆるプロドラッグ)であってもよく、また、シアノ、N-ヒドロキシカルバミドイル基(-C(=N-OH)-NH₂)、あるいは置換されているもよい低級(C₁₋₄)アルキル基またはアシル基でそれぞれ保護された(1)カルボキシル基、(2)テトラゾリル基、(3)トリフルオロメタンスルホン酸アミド基(-NH-SO₂CF₃)、(4)リン酸基、

(5)スルホン酸基、(6)N、S、Oのうちの1個または2個以上を含む5-7員(好ましくは5-6員)の

単環状の置換されていてもよい複素環残基のように、化学的反応により、R¹で表される陰イオンを形成しうる基に変じうる基(いわゆる合成中間体)であってもよい。

【0013】R¹としては、置換されていてもよい低級(C₁₋₄)アルキル(例、メチル、トリフェニルメチル、メトキシメチル、エトキシメチル; p-メトキシベンジル、p-ニトロベンジルなど)もしくはアシル基(例、低級(C₂₋₅)アルカノイル、ベンゾイルなど)で保護されていてもよいカルボキシル、テトラゾリルあるいは2, 5-ジヒドロ-5-オキソ-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル(好ましくは、テトラゾリル)またはシアノ、N-ヒドロキシカルバミドイル(好ましくはシアノ)が好ましく、とりわけテトラゾリルが好ましく用いられる。

【0014】前記式中、Xは隣接するフェニレン基とフェニル基が直接または原子鎖2以下のスペーサーを介して結合していること(好ましくは直接結合)を示し、原子鎖2以下のスペーサーとしては、直鎖部分を構成する原子数が1または2である2価の鎖であればいずれでもよく、側鎖を有しているもよい。具体的には直鎖部分を構成する原子数が1または2である低級(C₁₋₄)アルキレン、-CO-, -O-, -S-, -NH-, -CO-NH-, -O-CH₂-, -S-CH₂-, -CH=CH-などが挙げられる。前記式中、nは1または2(好ましくは1)の整数を示す。

【0015】前記式中、環Aは置換基R²以外にさらに置換基を有しているもよいベンゼン環を示し、該置換基としては、例えば、(1)ハロゲン(例、F、Cl、Brなど)、(2)シアノ、(3)ニトロ、(4)置換されているもよい低級(C₁₋₄)アルキル、(5)低級(C₁₋₄)アルコキシ、(6)置換されているもよいアミノ基(例、アミノ、N-低級(C₁₋₄)アルキルアミノ(例、メチルアミノなど)、N、N-ジ低級(C₁₋₄)アルキルアミノ(例、ジメチルアミノなど)、N-アリールアミノ(例、フェニルアミノなど)、脂環式アミノ(例、モルホリノ、ピペリジノ、ピペラジノ、N-フェニルピペラジノなど)など)、(7)式-CO-D' [式中、D'は水酸基またはアルキル部分が水酸基、低級(C₁₋₄)アルコキシ、低級(C₂₋₆)アルカノイルオキシ(例、アセトキシ、ピバロイルオキシなど)、低級(C₁₋₆)アルコキシカルボニルオキシ(例、メトキシカルボニルオキシ、エトキシカルボニルオキシなど)あるいは低級(C₃₋₆)シクロアルコキシカルボニルオキシ(例、シクロヘキシルオキシカルボニルオキシなど)で置換されているもよい低級(C₁₋₄)アルコキシを示す]で表わされる基、または(8)置換されているもよい低級(C₁₋₄)アルキル(前記したR¹としての陰イオンを形成しうる基の保護基として例示された「置換されているもよい低級(C

1-4) アルキル基」と同様なものが挙げられる) もしくはアシル (例、低級 (C₂₋₅) アルカノイル、ベンゾイルなど) で保護されていてもよいテトラゾリル、トリフルオロメタンスルホン酸アミド基、リン酸基あるいはスルホン酸基などが挙げられる。これらの置換基は、ベンゼン環上の置換可能な位置に1~2個同時に置換されていてもよいが、置換基R²以外に環Aがさらに有する置換基としては、置換されていてもよい低級 (C₁₋₄) アルキル (例、水酸基、カルボキシル基、ハロゲンなどで置換されていてもよい低級 (C₁₋₄) アルキルなど)、ハロゲンなどが好ましく、置換基R²以外に環Aが置換基を有さないことがより好ましい。

【0016】前記式中、R²としての陰イオンを形成しうる基 (プロトンとして遊離しうる水素原子を有する基) としては、例えば、(1) エステル化またはアミド化されていてもよいカルボキシル基、(2) テトラゾリル基、(3) トリフルオロメタンスルホン酸アミド基 (-NH₂SO₂CF₃)、(4) リン酸基、(5) スルホン酸基などが挙げられ、これらの基は置換されていてもよい低級アルキル基 (前記したR¹としての陰イオンを形成しうる基の保護基として例示された「置換されていてもよい低級 (C₁₋₄) アルキル基」と同様なものが挙げられる) もしくはアシル基 (例、低級 (C₂₋₅) アルカノイル、ベンゾイルなど) で保護されていてもよく、生物学的すなわち生理的条件下 (例えば、生体内酵素などによる酸化、還元あるいは加水分解などの生体内反応など) で、または化学的に陰イオンを形成しうる基またはそれに変わる基であればいずれでもよい。

【0017】R²としてのエステル化またはアミド化されていてもよいカルボキシルとしては、例えば式-CO-D [式中、Dは (1) 水酸基、(2) 置換されていてもよいアミノ (例えば、アミノ、N-低級 (C₁₋₄) アルキルアミノ、N, N-ジ低級 (C₁₋₄) アルキルアミノなど) または (3) 置換されていてもよいアルコキシ (例、(i) アルキル部分が水酸基、置換されていてもよいアミノ (例、アミノ、N-低級 (C₁₋₄) アルキルアミノ、N, N-ジ低級 (C₁₋₄) アルキルアミノ、ピペリジノ、モルホリノなど)、ハロゲン、低級 (C₁₋₆) アルコキシ、低級 (C₁₋₆) アルキルチオ、低級 (C₃₋₈) シクロアルコキシあるいは置換されていてもよいジオキソレニル (例、5-メチル-2-オキソ-1, 3-ジオキソレネ-4-イルなど) で置換されていてもよい低級 (C₁₋₆) アルコキシ基、または (i i) 式-O-CH(R⁶)-OCOR⁷ [式中、R⁶は (a) 水素、(b) 炭素数1-6の直鎖もしくは分枝状の低級アルキル基 (例、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、t-ブチル、n-ペンチル、イソペンチル、ネオペンチルなど)、(c) 炭素数2-6の直鎖もしくは分枝状の低級

アルケニル基または (d) 炭素数3-8のシクロアルキル基 (例、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルなど) を示し、R⁷は (a) 炭素数1-6の直鎖もしくは分枝状の低級アルキル基 (例、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、t-ブチル、n-ペンチル、イソペンチル、ネオペンチルなど)、(b) 炭素数2-6の直鎖もしくは分枝状の低級アルケニル基、(c) 炭素数3-8のシクロアルキル基 (例、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルなど) もしくは置換されていてもよいアリール基 (例、ハロゲン原子、ニトロ、低級 (C₁₋₄) アルキル、低級 (C₁₋₄) アルコキシなどを有していてもよいフェニルまたはナフチル基など) で置換された炭素数1-3の低級アルキル基 (例、ベンジル、p-クロロベンジル、フェネチル、シクロペンチルメチル、シクロヘキシルメチルなど)、(d) 炭素数3-8のシクロアルキルもしくは置換されていてもよいアリール基 (例、ハロゲン原子、ニトロ、低級 (C₁₋₄) アルキル、低級 (C₁₋₄) アルコキシなどを有していてもよいフェニルまたはナフチル基など) で置換された炭素数2-3の低級アルケニル基 (例、シンナミル等のビニル、プロベニル、アリル、イソプロベニルなどのアルケニル部を持つものなど)、(e) 置換されていてもよいアリール基 (例、フェニル、p-トリル、ナフチル等のハロゲン原子、ニトロ、低級 (C₁₋₄) アルキル、低級 (C₁₋₄) アルコキシなどを有していてもよいフェニルまたはナフチル基など)、(f) 炭素数1-6の直鎖もしくは分枝状の低級アルコキシ基 (例、メトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、イソプロポキシ、n-ブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、t-ブトキシ、n-ペンチルオキシ、イソペンチルオキシ、ネオペンチルオキシなど)、(g) 炭素数2-8の直鎖もしくは分枝状の低級アルケニロキシ基 (例、アリロキシ、イソブテニロキシなど)、(h) 炭素数3-8のシクロアルキルオキシ基 (例、シクロペンチルオキシ、シクロヘキシルオキシ、シクロヘプチルオキシなど)、(i) 炭素数3-8のシクロアルキル (例、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルなど) もしくは置換されていてもよいアリール基 (例、ハロゲン原子、ニトロ、低級 (C₁₋₄) アルキル、低級 (C₁₋₄) アルコキシなどを有していてもよいフェニルまたはナフチル基など) で置換された炭素数1-3の低級アルコキシ基 (例、ベンジロキシ、フェネチロキシ、シクロペンチルメトキシ、シクロヘキシルメトキシなどのメトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、イソプロポキシなどのアルコキシ部を持つものなど)、(j) 炭素数3-8のシクロアルキル (例、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルなど) もしくは置換されていてもよいアリール基 (例、ハロゲン原子、ニトロ、低級 (C₁₋₄) アルキル、低級 (C₁₋₄) アルコキシな

どを有していてもよいフェニルまたはナフチル基など)で置換された炭素数2-3の低級アルケニロキシ基(例、シンナミロキシ等のビニロキシ、プロベニロキシ、アリロキシ、イソプロベニロキシなどのアルケニロキシ部を持つものなど)または(k)置換されていてもよいアリールオキシ基(例、フェノキシ、p-ニトロフェノキシ、ナフトキシ等のハロゲン原子、ニトロ、低級(C₁-4)アルキル、低級(C₁-4)アルコキシなどを有していてもよいフェノキシまたはナフトキシ基などを示す]で表される基など]を示す]で表される基などが挙げられる。

【0018】R²としては、エステル化されていてもよいカルボキシルが好ましく、その具体例としては、例えば、-COOH及びその塩、-COOMe、-COOEt、-COOtBu、-COOPr、ピバロイルオキシメトキシカルボニル、1-(シクロヘキシルオキシカルボニルオキシ)エトキシカルボニル、5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキサソレン-4-イルメトキシカルボニル、アセトキシメトキシカルボニル、プロピオニロキシメトキシカルボニル、n-ブチリロキシメトキシカルボニル、イソブチリロキシメトキシカルボニル、1-(エトキシカルボニロキシ)エトキシカルボニル、1-(アセトキシ)エトキシカルボニル、1-(イソブチリロキシ)エトキシカルボニル、シクロヘキシルカルボニルオキシメトキシカルボニル、ベンゾイルオキシメトキシカルボニル、シンナミロキシカルボニル、シクロペンチルカルボニロキシメトキシカルボニルなどが挙げられ、生物学的すなわち生理的条件下(例えば、生体内酵素による酸化・還元あるいは加水分解などの生体内反応など)で、または化学的に陰イオン(例、COO⁻、その誘導体など)を形成しうる基またはそれに変じうる基であればいずれであってもよく、カルボキシル基、またはそのプロドラッグ体であってもよい。

【0019】上記R²としては、式-CO-D[式中、Dは(1)水酸基または(2)アルキル部分が水酸基、アミノ、ハロゲン、低級(C₂-6)アルカノイルオキシ(例、アセトオキシ、ピバロイルオキシなど)、低級(C₃-8)シクロアルカノイルオキシ、低級(C₁-6)アルコキシカルボニルオキシ(例、メトキシカルボニルオキシ、エトキシカルボニルオキシなど)、低級(C₃-8)シクロアルコキシカルボニロキシ(例、シクロヘキシルオキシカルボニルオキシなど)、低級(C₁-4)アルコキシまたは低級(C₃-8)シクロアルコキシで置換されていてもよい低級(C₁-4)アルコキシを示す]で表わされる基が好ましく、なかでもカルボキシルが好ましい。

【0020】前記式中、R³で表される「ヘテロ原子を介して結合していてもよく、置換基を有して炭化水素残基」における「炭化水素残基」としては、例えば、

(1)アルキル基、(2)アルケニル基、(3)アルキ

ニル基、(4)シクロアルキル基、(5)アリール基、(6)アラルキル基などが挙げられるが、なかでもアルキル基、アルケニル基およびシクロアルキル基が好ましい。前記(1)のアルキル基としては、炭素数1-8程度の低級アルキル基で直鎖状、分枝状のいずれでもよく、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、t-ブチル、ペンチル、i-ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチルなどがあげられる。前記(2)のアルケニル基としては、炭素数2-8程度の低級アルケニル基で直鎖状、分枝状のいずれでもよく、例えばビニル、プロベニル、2-ブテニル、3-ブテニル、イソブテニル、2-オクテニルなどがあげられる。前記(3)のアルキニル基としては、炭素数2-8程度の低級アルキニル基で直鎖状、分枝状のいずれでもよく、例えばエチニル、2-プロピニル、2-ブチニル、2-ペンチニル、2-オクチニルなどがあげられる。前記(4)のシクロアルキル基としては、炭素数3-6程度の低級シクロアルキルがあげられ、例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルなどがあげられる。上記したアルキル基、アルケニル基、アルキニル基またはシクロアルキル基は水酸基、置換されていてもよいアミノ基(例、アミノ、N-低級(C₁-4)アルキルアミノ、N,N-ジ低級(C₁-4)アルキルアミノなど)、ハロゲン、低級(C₁-4)アルコキシ基、低級(C₁-4)アルキルチオ基などで置換されていてもよい。前記(5)のアラルキル基としては、例えばベンジル、フェネチルなどのフェニル-低級(C₁-4)アルキルなどがあげられ、前記(6)のアリール基としては、例えばフェニルなどがあげられる。

【0021】上記したアラルキル基またはアリール基は、そのベンゼン環上の任意の位置に、例えばハロゲン(例、F、Cl、Brなど)、ニトロ、置換されていてもよいアミノ基(例、アミノ、N-低級(C₁-4)アルキルアミノ、N,N-ジ低級(C₁-4)アルキルアミノなど)、低級(C₁-4)アルコキシ(例、メトキシ、エトキシなど)、低級(C₁-4)アルキルチオ(例、メチルチオ、エチルチオなど)、低級(C₁-4)アルキル(例、メチル、エチルなど)などを有していてもよい。上記したなかでも、R³で表される「ヘテロ原子を介して結合していてもよく、置換基を有して炭化水素残基」における「炭化水素残基」としては、置換されていてもよいアルキルまたはアルケニル基(例、水酸基、アミノ基、ハロゲンまたは低級(C₁-4)アルコキシ基で置換されていてもよい低級(C₁-5)アルキルまたは低級(C₂-5)アルケニル基など)が好ましく、とりわけ、低級(C₁-5)アルキル(より好ましくは、エチル)が好ましい。R³で表される「ヘテロ原子を介して結合していてもよく、置換基を有して炭化水素残基」における「ヘテロ原子」として

10

20

30

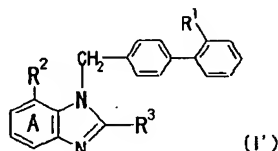
40

50

は、 $-O-$ 、 $-S(O)_m-$ [m は0ないし2の整数を示す]、 $-NR'-$ [R' は水素原子または低級 (C_{1-4}) アルキルを示す] などが挙げられ、なかでも $-O-$ が好ましく用いられる。上記したなかでも、 R^3 としては、 $-O-$ 、 $-S(O)_m-$ [m は0ないし2の整数を示す] または $-NR'-$ [R' は水素原子または低級 (C_{1-4}) アルキルを示す] を介して結合していてもよく、水酸基、アミノ基、ハロゲンおよび低級 (C_{1-4}) アルコキシ基から選ばれる置換基で置換されていてもよい低級 (C_{1-5}) アルキルまたは低級 (C_{2-5}) アルケニル基などが好ましく、とりわけ、低級 (C_{1-5}) アルキルまたは低級 (C_{1-5}) アルコキシ (より好ましくは、エトキシ) が好ましい。

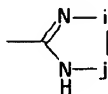
【0022】式 (I) で表されるアンギオテンシンII拮抗作用を有する非ペプチド性化合物のなかでも、式 (I')

【化10】



(式中、 R^1 は(1)カルボキシ基、(2)テトラゾリル基または(3)式

【化11】



[式中、 i は $-O-$ または $-S-$ を示し、 j は $=O$ 、 $=S$ または $=S(O)_m$ を示し、 m は前記と同意義を示す] で表される基を示し、環Aは置換基 R^2 以外に置換されていてもよい低級 (C_{1-4}) アルキル (例、水酸基、カルボキシ基、ハロゲンなどで置換されていてもよい低級 (C_{1-4}) アルキルなど) またはハロゲンで置換されていてもよいベンゼン環 (好ましくは、置換基 R^2 以外に置換基を有さないベンゼン環) を示し、 R^2 は式 $-CO-D$ [式中、 D は(1)水酸基または(2)アルキル部分が水酸基、アミノ、ハロゲン、低級 (C_{2-6}) アルカノイルオキシ (例、アセトオキシ、ピバロイルオキシなど)、低級 (C_{3-8}) シクロアルカノイルオキシ、低級 (C_{1-6}) アルコキシカルボニルオキシ (例、メトキシカルボニルオキシ、エトキシカルボニルオキシなど)、低級 (C_{3-8}) シクロアルコキシカルボニルオキシ (例、シクロヘキシルオキシカルボニルオキシなど)、低級 (C_{1-4}) アルコキシまたは低級 (C_{3-8}) シクロアルコキシで置換されていてもよい低級 (C_{1-4}) アルコキシを示す] で表わされる基を示し、 R^3 は $-O-$ 、 $-S(O)_m-$ [m は0ない

し2の整数を示す] または $-NR'-$ [R' は水素原子または低級 (C_{1-4}) アルキルを示す] を介して結合していてもよく、水酸基、アミノ基、ハロゲンおよび低級 (C_{1-4}) アルコキシ基から選ばれる置換基で置換されていてもよい低級 (C_{1-5}) アルキルまたは低級 (C_{2-5}) アルケニル基 (好ましくは、低級 (C_{1-5}) アルキルまたは低級 (C_{1-5}) アルコキシ; より好ましくは、エトキシ) を示す。] で表されるベンズイミダゾール-7-カルボン酸誘導体またはその薬理学的に許容されうる塩などが好ましく、とりわけ、2-エトキシ-1-[[2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ピフェニル-4-イル]メチル]ベンズイミダゾール-7-カルボン酸 [Candesartan]、1-(シクロヘキシルオキシカルボニルオキシ)エチル 2-エトキシ-1-[[2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ピフェニル-4-イル]メチル]ベンズイミダゾール-7-カルボキシラート [Candesartan cilexetil]、ピバロイルオキシメチル 2-エトキシ-1-[[2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ピフェニル-4-イル]メチル]ベンズイミダゾール-7-カルボキシラート、2-エトキシ-1-[[2'-(2,5-ジヒドロ-5-オキソ-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ピフェニル-4-イル]メチル]ベンズイミダゾール-7-カルボン酸またはその塩などが好ましい。上記したベンズイミダゾール誘導体は、例えば、EP-425921、EP-459136、EP-553879、EP-578125、EP-520423、EP-668272などに記載の公知の方法又はそれに準じた方法などにより合成することが可能である。また、Candesartan cilexetil を用いる場合には、EP-459136に記載された安定なC型結晶を用いるのがよい。

【0023】本発明で用いられるアンギオテンシンII拮抗作用を有する化合物またはそのプロドラッグはそれ自身であっても、薬理学的に許容される塩であってもよい。このような塩としては、該アンギオテンシンII拮抗作用を有する化合物がカルボキシ基等の酸性基を有する場合、無機塩基 (例、ナトリウム、カリウム等のアルカリ金属、カルシウム、マグネシウム等のアルカリ土類金属、亜鉛、鉄、銅等の遷移金属等) や有機塩基 (例、トリメチルアミン、トリエチルアミン、ピリジン、ピコリン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、ジシクロヘキシルアミン、N, N'-ジベンジルエチレンジアミンなどの有機アミン類、アルギニン、リジン、オルニチンなどの塩基性アミノ酸類等) などとの塩が挙げられる。アンギオテンシンII拮抗作用を有する化合物がアミノ基等の塩基性基を有する場合、無機酸や有機酸 (例、塩酸、硝酸、硫酸、磷酸、炭酸、重炭酸、ギ酸、酢酸、プロピオン酸、トリフルオロ酢酸、フマル酸、シュウ酸、酒石酸、マレイン酸、クエン酸、コハク酸、リンゴ酸、メタンスルホン酸、ペ

ンゼンスルホン酸、 ρ -トルエンスルホン酸等)、アスパラギン酸、グルタミン酸などの酸性アミノ酸等との塩が挙げられる。本発明で用いられるアンギオテンシンII拮抗作用を有する化合物[以下、AII拮抗化合物と称することがある。]のプロドラッグは、生体内における生理条件下で酵素や胃酸等による反応によりAII拮抗化合物に変換する化合物、すなわち酵素的に酸化、還元、加水分解等を起こしてAII拮抗化合物に変化する化合物、胃酸等により加水分解などを起こしてAII拮抗化合物に変化する化合物をいう。AII拮抗化合物のプロドラッグとしては、AII拮抗化合物のアミノ基がアシル化、アルキル化、りん酸化された化合物(例、AII拮抗化合物のアミノ基がエイコサノイル化、アラニル化、ベンチルアミノカルボニル化、(5-メチル-2-オキソ-1, 3-ジオキサソレン-4-イル)メトキシカルボニル化、テトラヒドロフラニル化、ピロリジルメチル化、ピバロイルオキシメチル化、tert-ブチル化された化合物など); AII拮抗化合物の水酸基がアシル化、アルキル化、りん酸化、ほう酸化された化合物(例、AII拮抗化合物の水酸基がアセチル化、バルミトイル化、プロパノイル化、ピバロイル化、サクシニル化、フマリル化、アラニル化、ジメチルアミノメチルカルボニル化された化合物など); AII拮抗化合物のカルボキシ基がエステル化、アミド化された化合物(例、AII拮抗化合物)のカルボキシ基がエチルエステル化、フェニルエステル化、カルボキシメチルエステル化、ジメチルアミノメチルエステル化、ピバロイルオキシメチルエステル化、エトキシカルボニルオキシエチルエステル化、フタリジルエステル化、(5-メチル-2-オキソ-1, 3-ジオキサソレン-4-イル)メチルエステル化、シクロヘキシルオキシカルボニルエチルエステル化、メチルアミド化された化合物など); 等が挙げられる。これらの化合物は自体公知の方法によってAII拮抗化合物から製造することができる。また、AII拮抗化合物のプロドラッグは、広川書店1990年刊「医薬品の開発」第7巻分子設計163頁から198頁に記載されているような、生理的条件下でAII拮抗化合物に変化するものであってもよい。また、AII拮抗化合物は水和物および非水和物のいずれであってもよい。さらに、以下に詳述される本発明で用いられるAII拮抗薬以外の活性成分は塩、遊離体、プロドラッグ、水和物、非水和物の何れであってもよい。斯かる塩またはプロドラッグとしては前記AII拮抗化合物で例示したものと同様のものが挙げられる。

【0024】本発明に用いられる高血圧治療薬としては、アンギオテンシン変換酵素(ACE)阻害薬、利尿剤、カルシウム拮抗薬、バソプレッシン拮抗薬、アンギオテンシン変換酵素並びに中性エンドペプチダーゼ(ACE/NEP)阻害薬、 β ブロッカーおよびアルドステロン拮抗薬などが挙げられる。ACE阻害薬としては、エナラプ

リル、シラザプリル、テモカプリル、トランドラプリル、リジノプリル、ラミプリルなどが挙げられる。利尿剤としては、インダパミド、トリクロルメチアジド、ブメタミド、ヒドロクロチアジド、メトラゾンなどが挙げられる。カルシウム拮抗薬としては、アムロジピン、ニトレンジピン、マニジピンなどが挙げられる。バソプレッシン拮抗薬としては、トルバプタン、塩酸コニバプタンおよびレルコバプタンなどが挙げられる。ACE/NEP阻害薬はアンギオテンシン変換酵素(ACE)と中性エンドペプチダーゼ(NEP)阻害作用を併せ持つプロテアーゼ阻害薬であり、アンギオテンシンIIの生成を阻害すると同時に、心房性Na利尿ペプチドの分解を阻害して高血圧症を治療する薬剤であり、オマバトリラート、ファシドトリルおよびサンバトリラートなどが挙げられる。 β ブロッカーとしては、カルベジロール、メトプロロー

ル、プロプラノロールなどが挙げられる。アルドステロン拮抗薬としては、スピロノラクトン、エブレレノンなどが挙げられる。ここで、本発明の別の態様として、例えばエブレレノン(eplerenone; epoxymexrenone)などのアルドステロン拮抗薬の使用態様としては、例えばWO 96/40257にしたがってAII拮抗薬とアルドステロン拮抗薬とを組み合わせる医療としてもよい。具体的には、本発明は〔1〕2-エトキシ-1-〔〔2'- (1H-テトラゾール-5-イル) ピフェニル-4-イル〕メチル〕ベンズイミダゾール-7-カルボン酸またはその塩とエブレレノンとを組み合わせる医療、〔2〕1- (シクロヘキシルオキシカルボニルオキシ) エチル 2-エトキシ-1-〔〔2'- (1H-テトラゾール-5-イル) ピフェニル-4-イル〕メチル〕ベンズイミダゾール-7-カルボキシラートまたはその塩とエブレレノンとを組み合わせる医療、〔3〕2-エトキシ-1-〔〔2'- (2, 5-ジヒドロ-5-オキソ-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル) ピフェニル-4-イル〕メチル〕ベンズイミダゾール-7-カルボン酸またはその塩とエブレレノンとを組み合わせる医療または〔4〕ロサルタン、エプロサルタン、バルサルタン、テルミサルタン、イルベサルタン、オルメサルタンメドキシミル、オルメサルタンおよびタソサルタンから選ばれる1種または2種以上のAII拮抗薬とエブレレノンとを組み合わせる医療などを包含するものである。上記のように特定のAII拮抗薬とアルドステロン拮抗薬とを組み合わせる場合、これらの薬物を別々にあるいは同時に、薬理的に許容されうる担体、賦形剤、結合剤、希釈剤などと混合して製剤化し、医療組成物として経口的にまたは非経口的に投与することができる。薬物を別々に製剤化した場合、別々に製剤化したものを使用時に希釈剤などを用いて混合して投与することができるが、別々に製剤化した個々の製剤を、同時に、あるいは時間差をおいて別々に、同一対象に投与してもよい。別々に製剤化したものを使用時に希釈剤など

を用いて混合して投与するためのキット製品（例えば、粉末状の個々の薬物を含有するアンプルと2種以上の薬物を用時に混合して溶解するための希釈剤などを含有する注射用キットなど）、別々に製剤化した個々の製剤を、同時に、あるいは時間差をおいて別々に、同一対象に投与するためのキット製品（例えば、個々の薬物を含有する錠剤を同一または別々の袋に入れ、必要に応じ、薬物を投与する時間の記載欄を設けた、2種以上の錠剤を同時にあるいは時間差をおいて別々に投与するための錠剤用キットなど）なども本発明の医薬に含まれる。AII拮抗薬とアルドステロン拮抗薬とを組み合わせるなる医薬は、例えば、顆粒剤、散剤、粉剤、錠剤、カプセル剤、シロップ剤、乳剤、坐剤（例、直腸坐剤、膣坐剤など）、注射剤（例、皮下注射剤、静脈内注射剤、筋肉注射剤、腹腔内注射剤など）、点滴剤、外用剤（例、経鼻投与製剤、経皮製剤、軟膏剤など）、エマルジョン剤、エリキシル剤、懸濁剤、溶液剤などとして、経口または非経口的に投与することができ、これらの製剤は、製剤化工程において一般に用いる自体公知の方法に従って製剤化することができる。本明細書において、非経口とは、皮下注射、静脈内注射、筋肉内注射、腹腔内注射あるいは点滴法などをも含むものである。注射用調剤、例えば、無菌注射用水性懸濁物あるいは油性懸濁物は、適当な分散化剤または湿化剤および懸濁化剤を用いて当該分野で知られた方法で調製される。その無菌注射用調剤は、また、例えば水溶液などの非毒性の非経口投与することのできる希釈剤あるいは溶剤中の無菌の注射することのできる溶液または懸濁液であってよい。使用することのできるペーヒクルあるいは溶剤として許されるものとしては、水、リンゲル液、等張食塩液などがあげられる。さらに、通常溶剤または懸濁化溶媒として無菌の不揮発性油も用いられる。このためには、いかなる不揮発性油も脂肪酸も使用でき、天然あるいは合成あるいは半合成の脂肪性油又は脂肪酸、そして天然あるいは合成あるいは半合成のモノあるいはジあるいはトリグリセリド類も含められる。さらに、保存剤、等張形化剤、溶解補助剤、安定剤、無痛化剤などの添加物を適宜用いてもよい。直腸投与用の坐剤は、その薬物と適当な非刺激性の補形剤、例えば、ココアバターやポリエチレングリコール類といった常温では固体であるが腸管の温度では液体で、直腸内で融解し、薬物を放出するものなどと混合して製造されることができる。経口投与用の固形投与剤型としては、粉剤、顆粒剤、錠剤、ビル剤、カプセル剤などの上記したものなどがあげられる。そのような剤型において、有効成分は、少なくとも一つの添加物、例えば、ショ糖、乳糖、セルロース糖、マニトール、マルチトール、デキストラン、デンプン類、寒天、アルギネート類、キチン類、キトサン類、ペクチン類、トラガントガム類、アラビアゴム類、ゼラチン類、コラーゲン類、カゼイン、アルブミン、合成又は半合成のポリマー類又は

グリセリド類と混合することができる。そのような剤型物はまた、通常の如く、さらなる添加物を含むことができ、例えば不活性希釈剤、マグネシウムステアレートなどの滑沢剤、パラベン類、ソルビン酸などの保存剤、アスコルビン酸、 α -トコフェロール、システインなどの抗酸化剤、賦形剤、崩壊剤、結合化剤、増粘剤、緩衝化剤、甘味付与剤、フレーバー付与剤、パーフェューム剤、コーティング剤などが挙げられる。錠剤及びビル剤はさらにエンテリックコーティングされて製造されることもできる。経口投与用の液剤は、医薬として許容されるエマルジョン剤、シロップ剤、エリキシル剤、懸濁剤、溶液剤などがあげられ、それらは当該分野で普通用いられる不活性希釈剤、例えば水を含んでよい。AII拮抗薬とアルドステロン拮抗薬とを組み合わせるなる医薬は、その有効成分を含有する医薬組成物において、AII拮抗薬を0.6~3.9重量%（なかでも0.7~2.7重量%）、アルドステロン拮抗薬を0.06~3.5重量%（なかでも0.6~2.3重量%）をそれぞれ含有するのが好ましい。この組成物は、2種以上の薬物を別々あるいは同時に製剤化した組成物の何れであってもよい。AII拮抗薬とアルドステロン拮抗薬とを組み合わせるなる医薬の投与量は、個々の薬物の最少推奨臨床投与量を基準とし、投与対象、投与対象の年齢および体重、症状、投与時間、投与方法、剤型、薬物の組み合わせなどにより、適宜選択することができる。ある特定の患者の投与量は、年齢、体重、一般的健康状態、性別、食事、投与時間、投与方法、排泄速度、薬物の組み合わせ、患者のその時に治療を行っている病状の程度に応じ、それらあるいはその他の要因を考慮して決められる。典型的には、個々の一日投与量は、それらが単独で投与される場合の実態に関して最少推奨臨床投与量の約1/50以上最大推奨レベル以下（好ましくは最少推奨臨床投与量以下、さらに好ましくは最少推奨臨床投与量1/2以下）の範囲である。例えば、成人（体重約60kg）の高血圧症または心不全の治療において、約1~50mg/ヒト/日（好ましくは、約1~35mg/ヒト/日）の範囲のカンデサルタン シレキセチルと、例えば、約0.1~30mg/ヒト/日（好ましくは、約2~30mg/ヒト/日）の範囲のエブレレノンと有効に組み合わせることができる。当然ながら、これらの用量範囲は一日投与量を分割するために必要な単位ベースで調節できるが、前記のように用量は疾患の性質及び程度、患者の年齢、体重、一般的健康状態、性別、食事、投与時間、投与方法、排泄速度、薬物の組み合わせ、それらあるいはその他の要因を考慮して決められる。単位用量は1日に1~3回（好ましくは1回）投与される。上記のAII拮抗薬とアルドステロン拮抗薬とを組み合わせるなる医薬にはさらに通常AII拮抗薬と併せて使用される利尿剤（例、ヒドロクロロチアジド）なども組み合わせ用いてもよい。

【0025】血糖降下薬（糖尿病治療剤）としては、インスリン製剤（例、ウシ、ブタの膵臓から抽出された動物インスリン製剤；大腸菌、イーストを用い遺伝子工学的に合成したヒトインスリン製剤；インスリン亜鉛；プロタミンインスリン亜鉛；インスリンのフラグメントまたは誘導体（例、INS-1等）など）、インスリン感受性改善剤（例、塩酸ピオグリタゾン、トログリタゾン、ロシグリタゾンまたはそのマレイン酸塩、GI-262570、JTT-501、MCC-555、YM-440、KRP-297、CS-011、FK-614等）、 α -グルコシダーゼ阻害剤（例、ボグリボース、アカルボース、ミグリトール、エミグリテート等）、ビッグアナイド剤（例、フェンホルミン、メトホルミン、ブホルミン等）、インスリン分泌促進薬〔スルホニルウレア剤（例、トルブタミド、グリベンクラミド、グリクラジド、クロルプロバミド、トラザミド、アセトヘキサミド、グリクロピラミド、グリメピリド、グリビザイド、グリブゾール等）、レバグリニド、ナテグリニド、ミチグリニドまたはそのカルシウム塩水和物、GLP-1等；特にグリベンクラミド、ナテグリニドが好ましい。〕、その他、ジペプチジルペプチダーゼIV阻害剤（例、NVP-DPP-278、PT-100等）、 β 3アゴニスト（例、CL-316243、SR-58611-A、UL-TG-307、SB-226552、AJ-9677、BMS-196085、AZ-40140等）、アミリンアゴニスト（例、プラムリンチド等）、ホスホチロシンホスファターゼ阻害剤（例、バナジン酸等）、糖新生阻害剤（例、グリコーゲンホスホリラーゼ阻害剤、グルコース-6-ホスファターゼ阻害剤、グルカゴン拮抗剤等）、SGLUT (sodium-glucose cotransporter) 阻害剤（例、T-1095等）等が挙げられる。中でもインスリン感受性改善薬、インスリン分泌促進薬またはインスリン製剤などが好ましい。インスリン感受性改善薬としては塩酸ピオグリタゾン、トログリタゾン、ロシグリタゾンなどが好ましい。インスリン分泌促進薬としてはグリベンクラミド、ナテグリニド、レバグリニドなどが好ましい。

【0026】高脂血症治療薬としてはスタチン系薬剤、フィブラート系薬剤、ニコチン酸誘導体などが挙げられる。スタチン系薬剤としてはセリバスタチンまたはそのナトリウム塩、プラバスタチンまたはそのナトリウム塩、シンバスタチン、アトロバスタチンまたはそのカルシウム水和物などが挙げられる。フィブラート系薬剤としてはフェノフィブラート、フェノフィブリン酸、ベザフィブラート、ゲムフィブロジルなどが挙げられる。ニコチン酸誘導体としてはニセリトロール、コレキサミンなどが挙げられる。

【0027】抗血栓薬としてはGPIIb/IIIa拮抗薬、低分子量ヘパリン、トロンビン阻害薬、抗血小板薬などが挙げられる。GPIIb/IIIa拮抗薬としてはアブシキシマブな

どが挙げられる。低分子量ヘパリンとしてはエノキサパリンなどが挙げられる。トロンビン阻害薬としてはアルガトロバンなどが挙げられる。抗血小板薬としては硫酸クロピドグレルまたはアスピリンなどが挙げられる。

【0028】更年期障害治療薬としては、エストロゲン（例、エストラジオール、吉草酸エストラジオール、結合型エストロゲン等）などが挙げられる。

【0029】抗癌薬としては、例えば下記のホルモン療法剤、化学療法剤、免疫療法剤、または細胞増殖因子ならびにその受容体の作用を阻害する薬剤などが挙げられる。該「ホルモン療法剤」としては、例えば、ホスフェストロール、ジェチルスチルベストロール、クロロトリアニセリン、酢酸メドロキシプロゲステロン、酢酸メゲストロール、酢酸クロルマジノン、酢酸シプロテロン、ダナゾール、アリルエストレノール、ゲストリノン、メバルトリシン、ラロキシフェン、オルメロキシフェン、レボルメロキシフェン、抗エストロゲン（例、クエン酸タモキシフェン、クエン酸トレミフェンなど）、ビル製剤、メピチオスタン、テストラクトン、アミノグルテチミド、LH-RHアゴニスト（例、酢酸ゴセレリン、プセレリン、リユープロレリンなど）、ドロロキシフェン、エピチオスタノール、スルホン酸エチニルエストラジオール、アロマターゼ阻害薬（例、塩酸ファドロゾール、アナストロゾール、レトロゾール、エキセメスタン、ボロゾール、フォルメスタンなど）、抗アンドロゲン（例、フルタミド、ピカルタミド、ニルタミドなど）、 5α -レダクターゼ阻害薬（例、フィナステリド、エブリステリドなど）、副腎皮質ホルモン系薬剤（例、デキサメタゾン、プレドニゾロン、ベタメタゾン、トリアムシロンなど）、アンドロゲン合成阻害薬（例、アビラテロンなど）、レチノイドおよびレチノイドの代謝を遅らせる薬剤（例、リアロゾールなど）などが挙げられる。

【0030】該「化学療法剤」としては、例えばアルキル化剤、代謝拮抗剤、抗癌性抗生物質、植物由来抗癌剤などが挙げられる。「アルキル化剤」としては、例えば、ナイトロジェンマスタード、塩酸ナイトロジェンマスタード-N-オキシド、クロラムブチル、シクロフォスファミド、イホスファミド、チオテパ、カルボコン、トシル酸インプロスルファン、ブスルファン、塩酸ニムスチン、ミトブロニトール、メルファラン、ダカルバジン、ラニムスチン、リン酸エストラムスチンナトリウム、トリエチレンメラミン、カルムスチン、ロムスチン、ストレプトゾシン、ビボプロマン、エトグルシド、カルボブラチン、シスブラチン、ミボブラチン、ネダブラチン、オキサリプラチン、アルトレタミン、アンバムスチン、塩酸ジブロスビジウム、フォテムスチン、プレドニムスチン、プミテパ、リボムスチン、テモゾロミド、トレオスルファン、トロフォスファミド、ジノスタチンスチマラマー、カルボコン、アドゼレシン、システ

ムスチン、ビゼレシンなどが挙げられる。「代謝拮抗剤」としては、例えば、メルカプトブリン、6-メルカプトブリンリボシド、チオイノシン、メトトレキサート、エノシタピン、シタラビン、シタラビンオクフォスファート、塩酸アンシタピン、5-FU系薬剤（例、フルオロウラシル、テガフル、UFT、ドキシフルリジン、カルモフル、ガロシタピン、エミテフルなど）、アミノプテリン、ロイコボリンカルシウム、タブロイド、プトシン、フォリネイトカルシウム、レボフォリネイトカルシウム、クラドリピン、エミテフル、フルダラビン、ゲムシタピン、ヒドロキシカルバミド、ベントスタチン、ピリトレキシム、イドキシウリジン、ミトグアゾン、チアゾフリン、アンバムスチンなどが挙げられる。「抗癌性抗生物質」としては、例えば、アクチノマイシンD、アクチノマイシンC、マイトマイシンC、クロモマイシンA3、塩酸プレオマイシン、硫酸プレオマイシン、硫酸ペプロマイシン、塩酸ダウノルビシン、塩酸ドキソルビシン、塩酸アクリルビシン、塩酸ビラルビシン、塩酸エビルビシン、ネオカルチノスタチン、ミスラマイシン、ザルコマイシン、カルチノフィリン、ミトタン、塩酸ゾルビシン、塩酸ミトキサントロン、塩酸イダルビシンなどが挙げられる。「植物由来抗癌剤」としては、例えば、エトポシド、リン酸エトポシド、硫酸ビンブラスチン、硫酸ビンクリスチン、硫酸ビンデシン、テニポシド、バクリタキセル、ドセタキセル、ビノレルビンなどが挙げられる。

【0031】該「免疫療法剤（BRM）」として、例えば、ピシバニール、クレスチン、シゾフィラン、レンチナン、ウベニメクス、インターフェロン、インターロイキン、マクロファージコロニー刺激因子、顆粒球コロニー刺激因子、エリスロポイエチン、リンホトキシン、BCGワクチン、コリネバクテリウムバルブム、レバミゾール、ポリサッカライドK、プロコダゾールなどが挙げられる。該「細胞増殖因子ならびにその受容体の作用を阻害する薬剤」における、「細胞増殖因子」としては、細胞の増殖を促進する物質であればどのようなものでもよく、通常、分子量が20,000以下のペプチドで、受容体との結合により低濃度で作用が発揮される因子が挙げられ、具体的には、(1)EGF (epidermal growth factor) またはそれと実質的に同一の活性を有する物質〔例、EGF、ハレグリン (HER2リガンド) など〕、(2)インシュリンまたはそれと実質的に同一の活性を有する物質〔例、インシュリン、IGF (insulin-like growth factor) -1、IGF-2など〕、(3)FGF (fibroblast growth factor) またはそれと実質的に同一の活性を有する物質〔例、酸性FGF、塩基性FGF、KGF (keratinocyte growth factor)、FGF-10など〕、(4)その他の細胞増殖因子〔例、CSF (colony stimulating factor)、EPO (erythropoietin)、IL-2 (interleukin-2)、NGF (nerve

growth factor)、PDGF (platelet-derived growth factor)、TGF β (transforming growth factor β)、HGF (hepatocyte growth factor)、VEGF (vascular endothelial growth factor) など〕などがあげられる。該「細胞増殖因子の受容体」としては、上記の細胞増殖因子と結合能を有する受容体であればいかなるものであってもよく、具体的には、EGF受容体、ハレグリン受容体 (HER2)、インシュリン受容体-1、インシュリン受容体-2、IGF受容体、FGF受容体-1またはFGF受容体-2などがあげられる。該「細胞増殖因子の作用を阻害する薬剤」としては、ハーセプチン (HER2レセプター抗体) などがあげられる。前記の薬剤の他に、L-アスパラギナーゼ、アセグラトン、塩酸プロカルバジン、プロトボルフィリン・コバルト錯塩、水銀ヘマトボルフィリン・ナトリウム、トポイソメラーゼII阻害薬（例、イリノテカン、トポテカンなど）、トポイソメラーゼI阻害薬（例えば、ソブゾキサンなど）、分化誘導剤（例、レチノイド、ビタミンD類など）、血管新生阻害薬、 α -ブロッカー（例、塩酸タムスロシンなど）なども用いることができる。

【0032】特に好ましい抗癌剤としてはGnRHアゴニストまたはアンタゴニストなどが挙げられる。GnRHアゴニスト・アンタゴニストとしては、ホルモン依存性疾病、特に性ホルモン依存性癌（例、前立腺癌、子宮癌、乳癌、下垂体腫瘍など）、前立腺肥大症、子宮内腺症、子宮筋腫、思春期早発症、月経困難症、無月経症、月経前症候群、多房性卵巣症候群等の性ホルモン依存性の疾患および避妊（もしくは、その休業後のリバウンド効果を利用した場合には、不妊症）に有効なGnRHアゴニストまたはアンタゴニストが挙げられる。さらに性ホルモン非依存性であるがGnRH感受性である良性または悪性腫瘍などに有効なGnRHアゴニストまたはアンタゴニストも挙げられる。GnRHアゴニスト・アンタゴニストの具体例としては、例えば、トリートメントウイズ GnRH アナログ：コントラバーシス アンド パースペクティブ (Treatment with GnRH analogs: Controversies and perspectives) [バルテノン パブリッシング グループ (株) (The Parthenon Publishing Group Ltd.) 発行1996年]、特表平3-503165号公報、特開平3-101695号、同7-97334号および同8-259460号公報などに記載されているペプチド類が挙げられる。

【0033】GnRHアンタゴニストとしては、例えば、一般式〔I〕

$$\text{X-D2Nal-D4CIPhe-D3Pai-Ser-A-B-Leu-C-Pro-DAlaNH}_2$$
〔式中、XはN(4Hz-furoyl)GlyまたはNACを、AはNMeTyr、Tyr、Aph(Atz)、NMeAph(Atz)から選ばれる残基を、BはDLys(Nic)、DCit、DLys(AzaglyNic)、DLys(Azaglyfur)、DhArg(Etz)、DAph(Atz)およびDhCi から選ばれる

残基を、CはLys(Nisp)、ArgまたはhArg(Et₂)をそれぞれ示す]で表わされるペプチドまたはその塩などが用いられる。また、非ペプチド性のGnRHアンタゴニストとしては、WO 95/28405号公報(特開平8-295693号)、WO 97/14697号公報(特開平9-169767号)、WO 97/14682号公報(特開平9-169735号)、WO 96/24597号公報(特開平9-169768号)、チエノピリジン系化合物【例、3-(N-Benzyl-N-methylaminomethyl)-4,7-dihydro-5-isobutryl-7-(2,6-difluorobenzyl)-2-[4-[(1-hydroxycyclopropyl)carbonylamino]phenyl]-4-oxothieno[2,3-b]pyridine等】を記載したWO 00/00493号公報、チエノピリミジン系化合物【例、5-(N-benzyl-N-methylaminomethyl)-1-(2,6-difluorobenzyl)-6-[4-(3-methoxyureido)phenyl]-3-phenylthieno[2,3-d]pyrimidine-2,4(1H,3H)-dione等】を記載したWO 00/56739号などがあげられる。

【0034】GnRHアゴニストとしては、例えば、一般式(II)

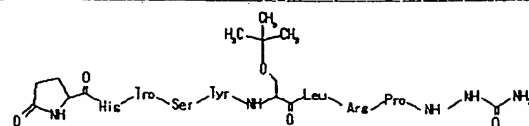
5-oxo-Pro-His-Trp-Ser-Tyr-Y-Leu-Arg-Pro-Z

【式中、YはDLeu、DAla、DTrp、DSer(tBu)、D2NaIおよびDHis(ImBzl)から選ばれる残基を、ZはNH-C₂H₅またはGly-NH₂をそれぞれ示す]で表わされる生理活性ペプチドまたはその塩などが用いられる。特に、YがDLeuで、ZがNH-C₂H₅であるペプチドまたはその塩(即ち、5-oxo-Pro-His-Trp-Ser-Tyr-DLeu-Leu-Arg-Pro-NH-C₂H₅で表されるペプチドまたはその塩、特にその酢酸塩(酢酸リユープロレリン:武田薬品工業株式会社製)などが好適である。該GnRHアゴニスト・アンタゴニストとして例示したペプチドは薬理学的に許容される塩であってもよい。このような塩としては、該ペプチドがアミノ基等の塩基性基を有する場合、無機酸(例、塩酸、硫酸、硝酸、ホウ酸等)、有機酸(例、炭酸、重炭酸、コハク酸、酢酸、プロピオン酸、トリフルオロ酢酸等)などとの塩があげられる。該ペプチドがカルボキシル基等の酸性基を有する場合、無機塩基(例、ナトリウム、カリウム等のアルカリ金属、カルシウム、マグネシウム等のアルカリ土類金属など)や有機塩基(例、トリエチルアミン等の有機アミン類、アルギニン等の塩基性アミノ酸類等)などとの塩があげられる。また、該ペプチドは金属錯体化合物(例、銅錯体、亜鉛錯体等)を形成していてもよい。これらのペプチドまたはその塩は、前記文献あるいは公報記載の方法あるいはこれに準じる方法で製造することができる。

【0035】GnRHアゴニストとして、上記のリユープロレリン(酢酸リユープロレリン)の他に好ましい具体例としては、例えば、

(1)ゴセレリン(Goserelin)

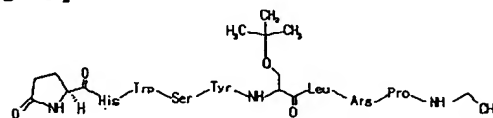
【化12】



(米国特開第4100274号、特開昭52-136172号)、

(2)プセレリン(Buserelin)

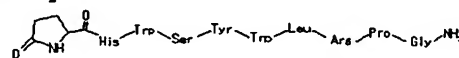
【化13】



(米国特許No. 4,024,248、ドイツ特許第2438352号、特開昭51-41359号)、

(3)トリプトレリン(Triptorelin)

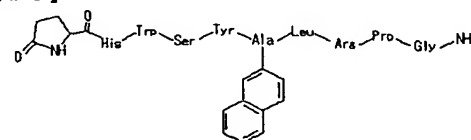
【化14】



(米国特開第4010125号、特開昭52-31073号)、

(4)ナファレリン(Nafarelin)

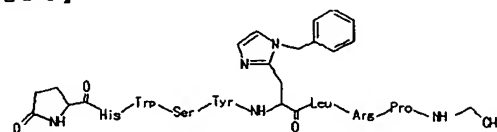
【化15】



(米国特開第4234571号、特開昭55-164663号、同昭63-264498号、同昭64-25794号)、

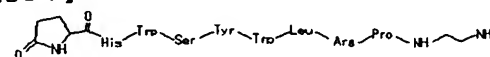
(5)ヒストレリン(Histreltin)

【化16】



(6)デスロレリン(Deslorelin)

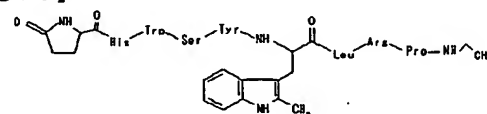
【化17】



(米国特開第4569967号、同4218439号)、

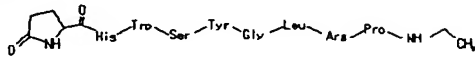
(7)メテレリン(Meterelin)

【化18】



(8) ギナドレリン(Gonadorelin)

【化19】



(ドイツ特許第2213737号)など、またはそれらの塩などがあげられる。

【0036】上記した中でも、リュープリン(酢酸リュープロレリン)、5-(N-ベンジル-N-メチルアミノメチル)-1-(2,6-ジフルオロベンジル)-6-[4-(3-メトキシウレイド)フェニル]-3-フェニルチエノ[2,3-d]ピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオンまたはその塩、3-(N-ベンジル-N-メチルアミノメチル)-4,7-ジヒドロ-5-イソブチリル-7-(2,6-ジフルオロベンジル)-2-[4-(1-ヒドロキシシクロプロピル)カルボニルアミノ]フェニル]-4-オキソチエノ[2,3-b]ピリジンまたはその塩などが好ましい。塩としては上記AII拮抗薬において例示したものと同様のものが挙げられる。

【0037】本発明において、(A) AII拮抗薬と、

(B) 高血圧治療薬、血糖降下薬、高脂血症治療薬、抗血栓薬、更年期障害治療薬および抗癌薬から選ばれる一種または二種以上の薬物が組み合わせて用いられるが、これらの薬物を別々にあるいは同時に、徐放性製剤に製剤化し、医薬組成物として経口的にまたは非経口的に投与することができる。薬物を別々に製剤化した場合、別々に製剤化したものを使用時に希釈剤などを用いて混合して投与することができるが、別々に製剤化した個々の徐放性製剤を、同時に、あるいは時間差をおいて別々に、同一対象に投与してもよい。別々に製剤化したものを使用時に希釈剤などを用いて混合して投与するためのキット製品(例えば、粉末状の個々の薬物を含有するアンプルと2種以上の薬物を用時に混合して溶解するための希釈剤などを含有する注射用キットなど)、別々に製剤化した個々の徐放性製剤を、同時に、あるいは時間差をおいて別々に、同一対象に投与するためのキット製品(例えば、個々の薬物を含有する錠剤を同一または別々の袋に入れ、必要に応じ、薬物を投与する時間の記載欄を設けた、2種以上の錠剤を同時にあるいは時間差をおいて別々に投与するための錠剤用キットなど)なども本発明の医薬に含まれる。本発明の徐放性医薬の好ましい態様としては以下の(1)~(3)の態様が挙げられる。

(1) (A) AII拮抗薬と、(B) 高血圧治療薬、血糖降下薬、高脂血症治療薬、抗血栓薬、更年期障害治療薬および抗癌薬から選ばれる一種または二種以上(好ましくは二~三種)の薬物とを含有してなる徐放性医薬。これは、製剤の最小構成ユニット中に「(A) AII拮抗薬」と「(B) 高血圧治療薬、血糖降下薬、高脂血症治療薬、抗血栓薬、更年期障害治療薬および抗癌薬から選ばれる一種または二種以上(好ましくは二~三種)の薬物」を含む、同時に製剤化された徐放性製剤を示す。

(2) (A) AII拮抗薬を含有する徐放性製剤と、

(B) 高血圧治療薬、血糖降下薬、高脂血症治療薬、抗血栓薬、更年期障害治療薬および抗癌薬から選ばれる一種または二種以上(好ましくは二~三種)の薬物を含有する徐放性製剤とを含有してなる徐放性医薬。これは、製剤の最小構成ユニットは、「(A) AII拮抗薬を含有する徐放性製剤」と「(B) 高血圧治療薬、血糖降下薬、高脂血症治療薬、抗血栓薬、更年期障害治療薬および抗癌薬から選ばれる一種または二種以上(好ましくは二~三種)の薬物を含有する徐放性製剤」であり、別々に製剤化された二種以上の徐放性製剤は、使用前もしくは使用時に、所望により希釈剤などとともに同一製剤中に混合して単一製剤として使用される。ここで(B)の徐放性製剤が二種以上の薬物を含有する場合は、「高血圧治療薬」、「血糖降下薬」、「高脂血症治療薬」、「抗血栓薬」、「更年期障害治療薬」、「抗癌薬」から選ばれる二種以上(好ましくは二~三種)の薬物を同時に製剤化し、同一の徐放性製剤中に含有していてもよく、複数の薬物を別々に製剤化し、別個の二種以上(好ましくは二~三種)の徐放性製剤に製剤化してもよい。使用時には「(A) AII拮抗薬を含有する徐放性製剤」および「(B) 高血圧治療薬、血糖降下薬、高脂血症治療薬、抗血栓薬、更年期障害治療薬および抗癌薬から選ばれる一種または二種以上の薬物を含有する徐放性製剤」は同時に同一経路で投与される。

(3) (A) AII拮抗薬を含有する徐放性製剤と、

(B) 高血圧治療薬、血糖降下薬、高脂血症治療薬、抗血栓薬、更年期障害治療薬および抗癌薬から選ばれる一種または二種以上(好ましくは二~三種)の薬物を含有する徐放性製剤とを組み合わせてなる徐放性医薬。これは、製剤の最小構成ユニットは、「(A) AII拮抗薬を含有する徐放性製剤」と「(B) 高血圧治療薬、血糖降下薬、高脂血症治療薬、抗血栓薬、更年期障害治療薬および抗癌薬から選ばれる一種または二種以上(好ましくは二~三種)の薬物を含有する徐放性製剤」であり、別々に製剤化された二種以上の徐放性製剤を別々に併用して使用するものである。ここで(B)の徐放性製剤が二種以上の薬物を含有する場合は、「高血圧治療薬」、「血糖降下薬」、「高脂血症治療薬」、「抗血栓薬」、「更年期障害治療薬」、「抗癌薬」から選ばれる二種以上(好ましくは二~三種)の薬物を同時に製剤化し、同一の徐放性製剤中に含有していてもよく、複数の薬物を別々に製剤化し、別個の二種以上(好ましくは二~三種)の徐放性製剤に製剤化してもよい。使用時には「(A) AII拮抗薬を含有する徐放性製剤」および「(B) 高血圧治療薬、血糖降下薬、高脂血症治療薬、抗血栓薬、更年期障害治療薬および抗癌薬から選ばれる一種または二種以上(好ましくは二~三種)の薬物を含有する徐放性製剤」は同時にもしくは時間差をおいて別々の経路から投与してもよい。本発明の徐放性医薬とし

て特に好ましい態様は次のとおりである。

(i) カンデサルタンとアクトスとを組み合わせる徐放性医薬。具体的には、カンデサルタンとアクトスを含有する徐放性医薬、カンデサルタンを含有する徐放性製剤とアクトスを含有する徐放性製剤とを含有してなる徐放性医薬またはカンデサルタンを含有する徐放性製剤とアクトスを含有する徐放性製剤とを組み合わせる徐放性医薬。特に好ましくはカンデサルタンとアクトスを含有する徐放性医薬。

(ii) カンデサルタン・シレキセチルとアクトスとを組み合わせる徐放性医薬。具体的には、カンデサルタン・シレキセチルとアクトスを含有する徐放性医薬、カンデサルタン・シレキセチルを含有する徐放性製剤とアクトスを含有する徐放性製剤とを含有してなる徐放性医薬またはカンデサルタン・シレキセチルを含有する徐放性製剤とアクトスを含有する徐放性製剤とを組み合わせる徐放性医薬。特に好ましくはカンデサルタン・シレキセチルとアクトスを含有する徐放性医薬。

(iii) カンデサルタンとアトロバスタチンとを組み合わせる徐放性医薬。具体的には、カンデサルタンとアトロバスタチンを含有する徐放性医薬、カンデサルタンを含有する徐放性製剤とアトロバスタチンを含有する徐放性製剤とを含有してなる徐放性医薬またはカンデサルタンを含有する徐放性製剤とアトロバスタチンを含有する徐放性製剤とを組み合わせる徐放性医薬。特に好ましくはカンデサルタンとアトロバスタチンを含有する徐放性医薬。

(iv) カンデサルタン・シレキセチルとアトロバスタチンとを組み合わせる徐放性医薬。具体的には、カンデサルタン・シレキセチルとアトロバスタチンを含有する徐放性医薬、カンデサルタン・シレキセチルを含有する徐放性製剤とアトロバスタチンを含有する徐放性製剤とを含有してなる徐放性医薬またはカンデサルタン・シレキセチルを含有する徐放性製剤とアトロバスタチンを含有する徐放性製剤とを組み合わせる徐放性医薬。特に好ましくはカンデサルタン・シレキセチルとアトロバスタチンを含有する徐放性医薬。

(v) カンデサルタンとエノキサパリンとを組み合わせる徐放性医薬。具体的には、カンデサルタンとエノキサパリンを含有する徐放性医薬、カンデサルタンを含有する徐放性製剤とエノキサパリンを含有する徐放性製剤とを含有してなる徐放性医薬またはカンデサルタンを含有する徐放性製剤とエノキサパリンを含有する徐放性製剤とを組み合わせる徐放性医薬。特に好ましくはカンデサルタンとエノキサパリンを含有する徐放性医薬。

(vi) カンデサルタン・シレキセチルとエノキサパリンとを組み合わせる徐放性医薬。具体的には、カンデサルタン・シレキセチルとエノキサパリンを含有する徐放性医薬、カンデサルタン・シレキセチルを含有する徐放性製剤とエノキサパリンを含有する徐放性製剤とを含有

してなる徐放性医薬またはカンデサルタン・シレキセチルを含有する徐放性製剤とエノキサパリンを含有する徐放性製剤とを組み合わせる徐放性医薬。特に好ましくはカンデサルタン・シレキセチルとエノキサパリンを含有する徐放性医薬。

(vii) カンデサルタンとエストラジオールとを組み合わせる徐放性医薬。具体的には、カンデサルタンとエストラジオールを含有する徐放性医薬、カンデサルタンを含有する徐放性製剤とエストラジオールを含有する徐放性製剤とを含有してなる徐放性医薬またはカンデサルタンを含有する徐放性製剤とエストラジオールを含有する徐放性製剤とを組み合わせる徐放性医薬。特に好ましくはカンデサルタンとエストラジオールを含有する徐放性医薬。

(viii) カンデサルタン・シレキセチルとエストラジオールとを組み合わせる徐放性医薬。具体的には、カンデサルタン・シレキセチルとエストラジオールを含有する徐放性医薬、カンデサルタン・シレキセチルを含有する徐放性製剤とエストラジオールを含有する徐放性製剤とを含有してなる徐放性医薬またはカンデサルタン・シレキセチルを含有する徐放性製剤とエストラジオールを含有する徐放性製剤とを組み合わせる徐放性医薬。特に好ましくはカンデサルタン・シレキセチルとエストラジオールを含有する徐放性医薬。

(ix) カンデサルタンとリュープリンとを組み合わせる徐放性医薬。具体的には、カンデサルタンとリュープリンを含有する徐放性医薬、カンデサルタンを含有する徐放性製剤とリュープリンを含有する徐放性製剤とを含有してなる徐放性医薬またはカンデサルタンを含有する徐放性製剤とリュープリンを含有する徐放性製剤とを組み合わせる徐放性医薬。特に好ましくはカンデサルタンとリュープリンを含有する徐放性医薬。

(x) カンデサルタン・シレキセチルとリュープリンとを組み合わせる徐放性医薬。具体的には、カンデサルタン・シレキセチルとリュープリンを含有する徐放性医薬、カンデサルタン・シレキセチルを含有する徐放性製剤とリュープリンを含有する徐放性製剤とを含有してなる徐放性医薬またはカンデサルタン・シレキセチルを含有する徐放性製剤とリュープリンを含有する徐放性製剤とを組み合わせる徐放性医薬。特に好ましくはカンデサルタン・シレキセチルとリュープリンを含有する徐放性医薬。

本発明の徐放性医薬は、各有効成分を含有する一つの医薬組成物において、AII拮抗薬を通常5～50重量%

(好ましくは5～40重量%)を配合し、また、併用される高血圧治療薬、血糖降下薬、高脂血症治療薬、抗血栓薬、更年期障害治療薬および抗癌薬から選ばれる一種または二種以上の薬物として通常高血圧治療薬を1～50重量% (好ましくは5～40重量%)、血糖降下薬を1～50重量% (好ましくは5～40重量%)、高脂血

症治療薬を1~50重量%（好ましくは1~40重量%）、抗血栓薬を1~50重量%（好ましくは2~40重量%）、更年期障害治療薬を0.1~50重量%（好ましくは0.1~40重量%）、抗癌薬を0.1~50重量%（好ましくは0.1~40重量%）配合される。例えば上記した特に好ましい態様について詳述すれば、

①カンデサルタンまたはカンデサルタン・シレキセチルと、アクトスとを組み合わせる徐放性医薬（組成物）においては医薬組成物全体に対するカンデサルタンまたはカンデサルタン・シレキセチルと、アクトスの含有量はそれぞれ5~50重量%および1~50重量%、好ましくは5~40重量%および1~40重量%である。

②カンデサルタンまたはカンデサルタン・シレキセチルと、アトロバスタチンとを組み合わせる徐放性医薬（組成物）においては医薬組成物全体に対するカンデサルタンまたはカンデサルタン・シレキセチルと、アトロバスタチンの含有量はそれぞれ5~50重量%および1~50重量%、好ましくは5~40重量%および2~40重量%である。

③カンデサルタンまたはカンデサルタン・シレキセチルと、エノキサパリンとを組み合わせる徐放性医薬（組成物）においては医薬組成物全体に対するカンデサルタンまたはカンデサルタン・シレキセチルと、エノキサパリンの含有量はそれぞれ5~50重量%および1~50重量%、好ましくは5~40重量%および2~50重量%である。

④カンデサルタンまたはカンデサルタン・シレキセチルと、エストラジオールとを組み合わせる徐放性医薬（組成物）においては医薬組成物全体に対するカンデサルタンまたはカンデサルタン・シレキセチルと、エストラジオールの含有量はそれぞれ5~50重量%および0.1~50重量%、好ましくは5~40重量%および0.2~40重量%である。

⑤カンデサルタンまたはカンデサルタン・シレキセチルと、リュープリンとを組み合わせる徐放性医薬（組成物）においては医薬組成物全体に対するカンデサルタンまたはカンデサルタン・シレキセチルと、リュープリンの含有量はそれぞれ5~50重量%および0.1~50重量%、好ましくは5~40重量%および0.1~40重量%である。上記したごとく、本発明の徐放性医薬の投与形態は、特に限定されず、投与時に、AII拮抗薬と高血圧治療薬、血糖降下薬、高脂血症治療薬、抗血栓薬、更年期障害治療薬および抗癌薬から選ばれる一種または二種以上の薬物（以下、高血圧治療薬、血糖降下薬、高脂血症治療薬、抗血栓薬、更年期障害治療薬および抗癌薬から選ばれる一種または二種以上の薬物を併用薬物と略称する場合がある。）とが組み合わされ、それぞれの薬物が徐放的に放出制御されていればよい。このような投与形態としては、例えば、（1）AII拮抗薬と併用薬物とを同時に徐放性製剤に製剤化して得られる単一の製剤の投

与、（2）AII拮抗薬と併用薬物とを別々に徐放性製剤に製剤化して得られる2種以上の徐放性製剤の同一投与経路での同時投与、（3）AII拮抗薬と併用薬物とを別々に徐放性製剤に製剤化して得られる2種以上の徐放性製剤の同一投与経路での時間差を有する投与、（4）AII拮抗薬と併用薬物とを別々に徐放性製剤に製剤化して得られる2種以上の徐放性製剤の異なる投与経路での同時投与、（5）AII拮抗薬と併用薬物とを別々に徐放性製剤に製剤化して得られる2種以上の徐放性製剤の異なる投与経路での時間差を有する投与（例えば、AII拮抗薬を含有する徐放性製剤、併用薬物を含有する徐放性製剤の順序での投与、あるいは逆の順序での投与）などが挙げられる。

【0038】本発明に用いられる（C）生体内分解性ポリマーとしては、例えば、 α -ヒドロキシカルボン酸類（例、グリコール酸、乳酸等）、ヒドロキシジカルボン酸類（例、リンゴ酸等）、ヒドロキシトリカルボン酸（例、クエン酸等）等の1種以上から合成され、遊離のカルボキシル基を有する重合体、共重合体、またはそのエステル体、またはこれらの混合物；ポリ- α -シアノアクリル酸エステル；ポリアミノ酸（例、ポリ- γ -ベンジル-L-グルタミン酸等）；無水マレイン酸系共重合体（例、スチレン-マレイン酸共重合体等）などが用いられる。重合の形式は、ランダム、ブロック、グラフトのいずれでもよい。また、上記 α -ヒドロキシカルボン酸類、ヒドロキシジカルボン酸類、ヒドロキシトリカルボン酸類が分子内に光学活性中心を有する場合、D-、L-、DL-体のいずれも用いることができる。これらの中でも、 α -ヒドロキシカルボン酸重合体（好ましくは乳酸-グリコール酸重合体）、そのエステル体、ポリ- α -シアノアクリル酸エステルなどが好ましい。さらに好ましくは、乳酸-グリコール酸重合体、そのエステル体である。生体内分解性ポリマーとして乳酸-グリコール酸重合体を用いる場合、その組成比（モル%）は100/0~40/60が好ましく、100/0~50/50が特に好ましい。上記の乳酸-グリコール酸重合体の重量平均分子量は、通常、約3,000~約50,000、好ましくは約4,000~約40,000、さらに好ましくは約5,000~約30,000である。また、分散度（重量平均分子量/数平均分子量）は、通常約1.2~約4.0が好ましく、さらに約1.5~3.5が好ましい。本明細書における重量平均分子量、数平均分子量および分散度とは、重量平均分子量が1,110,000、707,000、354,000、189,000、156,000、98,900、66,437、37,200、17,100、9,830、5,870、2,500、1,303、500の14種類のポリスチレンを基準物質としてゲルパーミエーションクロマトグラフィー（GPC）で測定したポリスチレン換算の分子量および算出した分散度をいう。測定には、G

PCカラムKF804L×2(昭和電工製)を使用し、移動相としてクロロホルムを用いた。また、生体内分解性ポリマーをアセトン-メタノール混合溶媒に溶解し、フェノールフタレインを指示薬としてこの溶液をアルコール性水酸化カリウム溶液でカルボキシル基を滴定して末端基定量による数平均分子量を算出した。以下これを末端基定量による数平均分子量と表記する。末端基定量による数平均分子量が絶対値であるのに対してGPC測定による数平均分子量は、分析または解析条件(例えば、移動相の種類、カラムの種類、基準物質、スライ幅の選択、ベースラインの選択等)によって変動する相対値であるため、一義的な数値化は困難であるが、例えば、乳酸とグリコール酸から無触媒脱水重縮合法で合成され、末端に遊離のカルボキシル基を有する重合体では、GPC測定による数平均分子量と末端基定量による数平均分子量とがほぼ一致する。この乳酸-グリコール酸重合体の場合にはほぼ一致するとは、末端基定量による数平均分子量がGPC測定による数平均分子量の約0.2~約1.5倍の範囲内であることをいい、好ましくは約0.3~約1.2倍の範囲内であることをいう。乳酸-グリコール酸重合体は、例えば、乳酸とグリコール酸からの無触媒脱水重縮合(特開昭61-28521号)あるいはラクタイトとグリコライド等の環状体からの触媒を用いた開環重合(Encyclopedic Handbook of Biomaterials and Bioengineering Part A: Materials, Volume 2, Marcel Dekker, Inc., 1995年)で製造できる。開環重合で合成される重合体はカルボキシル基を有さない重合体であるが、該重合体を化学的に処理して末端を遊離のカルボキシル基にした重合体(ジャーナルオブコントロールドリリース(J. Controlled Release)、41巻、249-257頁、1996年)を用いることもできる。上記の末端に遊離のカルボキシル基を有する乳酸-グリコール酸重合体は公知の製造法(例えば、無触媒脱水重縮合法、特開昭61-28521号公報参照)で問題なく製造でき、さらには末端に特定されない遊離のカルボキシル基を有する重合体は公知の製造法(例えば、WO94/15587号公報参照)で製造できる。また、開環重合後の化学的処理によって末端を遊離のカルボキシル基にした乳酸-グリコール酸重合体は、例えばベーリンガーインゲルハイム(Boehringer Ingelheim KG)から市販されているものを用いてもよい。乳酸-グリコール酸重合体のエステル体は、例えば、遊離のカルボキシル基を有する乳酸-グリコール酸重合体から公知の製造法(例えば、特開平7-278018号公報参照)で製造できる。これらの生体内分解性ポリマーは単独で使用しても、2種類以上を混合して使用してもよい。本発明の徐放性製剤は(D)多価金属を含有していてもよく、かかる多価金属は、生体に悪影響を及ぼさない化合物であれば特に限定されず、金属種としては例えば2価(例、鉄、亜鉛、銅、カルシウム、マ

グネシウム、アルミニウム、スズ、マンガン等)、3価(例、鉄、アルミニウム、マンガン等)、4価(例、スズ等)などの多価金属が用いられる。本発明の徐放性製剤において、これらの金属は、無機物あるいは有機物等との化合物または金属酸化物(以下、多価金属化合物と称する)などとして存在していてもよく、金属イオンとして存在していてもよく、生理活性物質および生体内分解性ポリマーの何れか一方あるいは両方とそれぞれ複合体を形成していてもよい。多価金属の好ましい具体例としては、例えば鉄、アルミニウム、亜鉛、カルシウム、マグネシウム等が挙げられる。多価金属の特に好ましい具体例としては、亜鉛が挙げられ、なかでも、酸化亜鉛に由来する亜鉛が好ましく用いられる。無機物としては、例えばハロゲン化水素(例、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、フッ化水素酸等)、硫酸、硝酸、チオシアン酸等の無機酸等が用いられる。有機物としては、例えば脂肪族カルボン酸、芳香族酸などの有機酸、及びアセチルアセトン等が用いられる。脂肪族カルボン酸は、好ましくは炭素数1ないし9の脂肪族カルボン酸(例、脂肪族モノカルボン酸、脂肪族ジカルボン酸、脂肪族トリカルボン酸など)等が用いられる。脂肪族カルボン酸は、飽和あるいは不飽和のいずれであってもよい。脂肪族モノカルボン酸としては、例えば炭素数1ないし9の飽和脂肪族モノカルボン酸(例、炭酸、酢酸、プロピオン酸、酪酸、吉草酸、カプロン酸、エナン酸、カプリル酸、ペラルゴン酸、カプリン酸等)および炭素数2ないし9の不飽和脂肪族モノカルボン酸(例、アクリル酸、プロピオール酸、メタクリル酸、クロトン酸、イソクロトン酸等)などが用いられる。脂肪族ジカルボン酸としては、例えば炭素数2ないし9の飽和脂肪族ジカルボン酸(例、マロン酸、コハク酸、グルタル酸、アジピン酸、ピメリン酸等)および炭素数2ないし9の不飽和脂肪族ジカルボン酸(例、マレイン酸、フマル酸、シトラコン酸、メサコン酸等)などが用いられる。脂肪族トリカルボン酸としては、例えば炭素数2ないし9の飽和脂肪族トリカルボン酸(例、トリカルバリル酸、1,2,3-ブタントリカルボン酸等)などが用いられる。前記の脂肪族カルボン酸は、水酸基を1ないし2個有していてもよく、このような例としては、例えばグリコール酸、乳酸、グリセリン酸、タルトロン酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸等が挙げられる。脂肪族カルボン酸は、好ましくは脂肪族モノカルボン酸である。さらに好ましくは炭素数2ないし9の脂肪族モノカルボン酸である。脂肪族カルボン酸の特に好ましい具体例としては酢酸が挙げられる。芳香族酸としては、例えば安息香酸、サリチル酸、フェノールスルホン酸などが用いられる。金属化合物の具体例としては、鉄と無機酸との塩(例、ハロゲン化鉄(例、塩化鉄、臭化鉄、ヨウ化鉄、フッ化鉄等)、硫酸鉄、硝酸鉄、チオシアン酸鉄等)、鉄と有機酸との塩(例、脂肪族カルボン酸鉄塩(例、炭酸鉄、酢酸鉄、

グリコール酸鉄、乳酸鉄、酒石酸鉄等)、芳香族鉄塩(例、安息香酸鉄、サリチル酸鉄、フェノールスルホン酸鉄等)、鉄アセチルアセトナートなど、亜鉛と無機酸との塩〔例、ハロゲン化亜鉛(例、塩化亜鉛、臭化亜鉛、ヨウ化亜鉛、フッ化亜鉛等)、硫酸亜鉛、硝酸亜鉛、チオシアン酸亜鉛等)、亜鉛と有機酸との塩〔例、脂肪族カルボン酸亜鉛塩(例、炭酸亜鉛、酢酸亜鉛、グリコール酸亜鉛、乳酸亜鉛、酒石酸亜鉛等)、芳香族亜鉛塩(例、安息香酸亜鉛、サリチル酸亜鉛、フェノールスルホン酸亜鉛等)〕、亜鉛アセチルアセトナートなど、カルシウムと無機酸との塩〔例、ハロゲン化カルシウム(例、塩化カルシウム、臭化カルシウム、ヨウ化カルシウム、フッ化カルシウム等)、硫酸カルシウム、硝酸カルシウム、チオシアン酸カルシウム等)、カルシウムと有機酸との塩〔例、脂肪族カルボン酸カルシウム塩(例、炭酸カルシウム、酢酸カルシウム、プロピオン酸カルシウム、シュウ酸カルシウム、酒石酸カルシウム、乳酸カルシウム、クエン酸カルシウム、グルコン酸カルシウム等)、芳香族カルシウム塩(例、安息香酸カルシウム、サリチル酸カルシウム等)〕、カルシウムアセチルアセトナートなど、マグネシウムと無機酸との塩〔例、ハロゲン化マグネシウム(例、塩化マグネシウム、臭化マグネシウム、ヨウ化マグネシウム、フッ化マグネシウム等)、硫酸マグネシウム、硝酸マグネシウム、チオシアン酸マグネシウム等)、マグネシウムと有機酸との塩〔例、脂肪族カルボン酸マグネシウム塩(例、炭酸マグネシウム、酢酸マグネシウム、プロピオン酸マグネシウム、シュウ酸マグネシウム、酒石酸マグネシウム、乳酸マグネシウム、クエン酸マグネシウム、グルコン酸マグネシウム等)、芳香族マグネシウム塩(例、安息香酸マグネシウム、サリチル酸マグネシウム等)〕、マグネシウムアセチルアセトナートなど、及び金属酸化物(例、酸化鉄、酸化亜鉛、酸化カルシウム、酸化マグネシウム、酸化アルミニウム、酸化銅、酸化マンガン等)が挙げられる。多価金属化合物は、好ましくは塩化鉄、鉄アセチルアセトナート、酢酸亜鉛、亜鉛アセチルアセトナート、酢酸カルシウム、カルシウムアセチルアセトナート、酢酸マグネシウム、マグネシウムアセチルアセトナート、酸化亜鉛等が用いられ、より好ましくは酢酸亜鉛または酸化亜鉛が用いられる。本願発明においては、含有してもよい多価金属の全部あるいは一部を同種あるいは異種の金属塩にした生体内分解性ポリマーとして用いてもよい。この生体内分解性ポリマーの金属塩は、例えば特開平09-221420号公報記載の方法あるいは準じた方法で製造することができる。

【0039】以下、上記した3つの好ましい態様:

(1) (A) AII拮抗薬と、(B) 高血圧治療薬、血糖降下薬、高脂血症治療薬、抗血栓薬、更年期障害治療薬および抗癌薬から選ばれる一種または二種以上の薬物とを含有してなる徐放性医薬、(2) (A) AII拮抗薬を

含有する徐放性製剤と、(B) 高血圧治療薬、血糖降下薬、高脂血症治療薬、抗血栓薬、更年期障害治療薬および抗癌薬から選ばれる一種または二種以上の薬物を含有する徐放性製剤とを含有してなる徐放性医薬、(3)

(A) AII拮抗薬を含有する徐放性製剤と、(B) 高血圧治療薬、血糖降下薬、高脂血症治療薬、抗血栓薬、更年期障害治療薬および抗癌薬から選ばれる一種または二種以上の薬物を含有する徐放性製剤とを組み合わせる徐放性医薬、における「AII拮抗薬を含有する徐放性製剤」、「高血圧治療薬、血糖降下薬、高脂血症治療薬、抗血栓薬、更年期障害治療薬および抗癌薬から選ばれる一種または二種以上の薬物を含有する徐放性製剤」および「AII拮抗薬と、高血圧治療薬、血糖降下薬、高脂血症治療薬、抗血栓薬、更年期障害治療薬および抗癌薬から選ばれる一種または二種以上の薬物とを含有してなる徐放性医薬」について詳述する。

【0040】[AII拮抗薬を含有する徐放性製剤] AII拮抗薬を含有する徐放性製剤の好ましい実施態様としては、AII拮抗薬〔例えば上記のアンジオテンシンII拮抗作用を有する化合物、そのプロドラッグまたはそれらの塩(以下、これらをAII拮抗作用を有する化合物と総称することがある)〕、生体内分解性ポリマー、さらに所望により多価金属を含有してなる徐放性製剤が挙げられ、その製造法としては、AII拮抗作用を有する化合物、生体内分解性ポリマー、さらに所望により多価金属を含有する液から溶媒を除去する方法などが挙げられるが、AII拮抗作用を有する化合物および生体内分解性ポリマーの何れか一方あるいは両方と多価金属との複合体を原料として用いることにより、当該液に多価金属を含有させてもよく、多価金属化合物を添加することにより、当該液に多価金属を含有させてもよい。また、添加された多価金属化合物の一部または全部は、当該液において、AII拮抗作用を有する化合物および生体内分解性ポリマーの何れか一方あるいは両方と複合体を形成してもよい。

【0041】AII拮抗薬を含有する徐放性製剤におけるAII拮抗作用を有する化合物の配合量は、AII拮抗作用を有する化合物の種類、所望の薬理効果および効果の持続期間などによって異なるが、AII拮抗薬を含有する徐放性製剤がAII拮抗作用を有する化合物と生体内分解性ポリマーの二者からなる場合、AII拮抗作用を有する化合物と生体内分解性ポリマー二者の和に対して、通常約1~約50重量%、より好ましくは約5~約45重量%である。また、AII拮抗作用を有する化合物、多価金属化合物および生体内分解性ポリマーの三者からなる場合、AII拮抗作用を有する化合物、多価金属化合物および生体内分解性ポリマーの三者の和に対して、AII拮抗作用を有する化合物は通常約1~約50重量%、より好ましくは約15~45重量%で、他方、多価金属化合物は通常約0~約20重量%、より好まし

くは約2～約15重量%である。

【0042】All拮抗薬を含有する徐放性製剤は、さらに(D')水に難溶性の多価金属化合物を水処理して得られる成分を含有してもよい。「水に難溶性の多価金属化合物を水処理して得られる成分」とは、水に難溶性の多価金属化合物単独下、生理活性化合物(好ましくは水に難溶性の生理活性化合物)または/および生体内分解性ポリマーの共存下での水処理で生成する成分であり、処理条件・環境などを変化させることによって、生理活性化合物(好ましくは水に難溶性の生理活性化合物)の放出制御あるいは安定化を容易に達成することが可能である。水処理は短時間、例えば1時間以内の処理であり、好ましくは30分以内、より好ましくは10分以内の処理が特に好ましい。水の添加量は、多価金属化合物の量、生理活性化合物の種類や量、生体内分解性ポリマーの種類や量、生体内分解性ポリマーの有機溶媒溶液の種類や量によって異なるが、例えば、多価金属化合物の重量に対して、一般的には3～500%、より好ましくは5～300%の範囲から選ばれる。添加する水は、生体内分解性ポリマーの有機溶媒に一部溶解しなくてもよく、ホモジナイザーあるいは超音波等の公知の方法でより微細に分散・乳化させることが好ましい。添加する水には、必要であれば、多価金属化合物(例えば、酢酸亜鉛など)、塩基性アミノ酸(例えば、アルギニン、ヒスチジン、リジンなど)、アルブミン、ゼラチン、寒天、デキストリン、ポリビニルアルコール、炭酸、シュウ酸、クエン酸、リン酸、塩酸等、水酸化ナトリウム、クエン酸、エチレンジアミン四酢酸ナトリウム、亜硫酸水素ナトリウム、ポリオール化合物(例えば、ポリエチレングリコール)、パラオキシ安息香酸エステル類(メチルパラベン、プロピルパラベン等)、ベンジルアルコール、クロロブタノール、チメロサル等を追加してもよい。水に難溶性の多価金属化合物を水処理して得られる成分としては、例えば、水に難溶性の多価金属化合物と水を混合して得られる、水処理した水に難溶性の多価金属化合物などが挙げられ、ここで、水処理した水に難溶性の多価金属化合物は、その一部または全部が水に難溶性の多価金属化合物(未変化体)であっても良い。また、本発明の徐放性製剤の製造工程において、該水処理した水に難溶性の多価金属化合物は、水の共存下に、生体内分解性ポリマーの有機溶媒溶液とのエマルジョンを形成するのが好ましく、内相に、生理活性化合物(好ましくは水に難溶性の生理活性化合物)、水に難溶性の多価金属化合物および水を含有し、外相に、生体内分解性ポリマーの有機溶媒溶液を含有してなるエマルジョンを経由して、本発明の徐放性製剤を製造するのが好ましいが、水の共存下にエマルジョンを形成させることにより、短時間で安定かつ均一な乳化系を調製することが可能である。

【0043】本発明の「水に難溶性の多価金属化合物を

水処理して得られる成分」において、原料として用いられた多価金属と同一または異なった多価金属(水で未処理の多価金属化合物)が、All拮抗薬を含有する徐放性製剤中に存在していてもよく、かかる多価金属は、多価金属化合物(無機物あるいは有機物等との化合物または金属酸化物など)として存在していてもよく、金属イオンとして存在していてもよく、生理活性化合物、そのプロドラッグまたはそれらの塩および生体内分解性ポリマーの何れか一方あるいは両方とそれぞれ複合体を形成していてもよい。All拮抗薬を含有する徐放性製剤の好ましい製造法としては、生理活性化合物(好ましくは、水に難溶性の生理活性化合物)、水に難溶性の多価金属化合物を水処理して得られる成分および生体内分解性ポリマーを含有する液から水および溶媒を除去する方法などが挙げられる。生理活性化合物および生体内分解性ポリマーの何れか一方あるいは両方と多価金属との複合体を原料として用いることによって当該液に「水に難溶性の多価金属化合物を水処理して得られる成分」に由来する多価金属以外の多価金属を含有させてもよく、「水に難溶性の多価金属化合物を水処理して得られる成分」の調製時における多価金属化合物の水処理の際に、水に添加することによって当該液に「水に難溶性の多価金属化合物を水処理して得られる成分」に由来する多価金属以外の多価金属を含有させてもよい。「水に難溶性の多価金属化合物を水処理して得られる成分」に由来する多価金属以外の多価金属の一部または全部は、当該液において、生理活性化合物および生体内分解性ポリマーの何れか一方あるいは両方と複合体を形成してもよい。

【0044】All拮抗薬を含有する徐放性製剤における生理活性化合物および「水に難溶性の多価金属化合物を水処理して得られる成分」の配合量は、生理活性化合物の種類、所望の薬理効果および効果の持続期間などによって異なるが、生理活性化合物、「水に難溶性の多価金属化合物を水処理して得られる成分」および生体内分解性ポリマーを出発原料とする場合、この三者の和に対して生理活性化合物は、通常約1～約50重量%、より好ましくは約15～45重量%、特に好ましくは約20～40重量%で、他方、「水処理する水に難溶性の多価金属化合物」は、通常約0.5～約20重量%、より好ましくは約1～約15重量%、特に好ましくは約2～約10重量%である。

【0045】All拮抗薬を含有する徐放性製剤の形態は特に限定されないが、非経口投与製剤が好ましく、経皮投与剤、埋め込み剤、マイクロカプセル注射剤などが考えられるが、徐放期間が長く、また、患者への負担が少ないマイクロカプセルを用いた注射投与製剤が好ましい。All拮抗作用を有する化合物および生体内分解性ポリマーを含有する徐放性製剤、例えば、マイクロカプセル(以下マイクロスフィアと称することもある)の製造法について例示する。

(I) 水中乾燥法

(i) O/W法

生体内分解性ポリマーの有機溶媒溶液に上記の配合量に示した重量比率になるようにAII拮抗作用を有する化合物、あるいはさらに多価金属化合物、「水に難溶性の多価金属化合物を水処理して得られる成分」、所望によりさらに水を加え、AII拮抗作用を有する化合物を含んだ生体内分解性ポリマーの有機溶媒溶液を作る。このとき、AII拮抗作用を有する化合物、多価金属化合物はそれぞれ生体内分解性ポリマーの有機溶媒溶液に一部溶解せず、分散していてもよく、ホモジナイザーあるいは超音波等の公知の方法でより微細に分散させることが好ましい。該有機溶媒としては、例えば、ハロゲン化炭化水素（例、ジクロロメタン、クロロホルム、ジクロロエタン、トリクロロエタン、四塩化炭素等）、エーテル類（例、エチルエーテル、イソプロピルエーテル等）、脂肪酸エステル（例、酢酸エチル、酢酸ブチル等）、芳香族炭化水素（例、ベンゼン、トルエン、キシレン等）、アルコール類（例えば、エタノール、メタノール等）、アセトニトリルなどが用いられる。これらは適宜の割合で混合して用いてもよい。なかでも、ハロゲン化炭化水素としてはジクロロメタンが、アルコールとしてはエタノール、メタノールが好適である。これらは適宜の割合で混合して用いてもよい。ジクロロメタンと組み合わせるアルコールとしては、AII拮抗作用を有する化合物が例えばテトラゾリル基を有する場合にはエタノールが好ましく、例えば4, 5-ジヒドロ-5-オキソ-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル基を有する場合にはメタノールが好適である。上記の有機溶媒溶液には添加剤を加えてもよい。該添加剤としては、例えば、薬物の安定性、溶解性を保つための可溶化剤として、炭酸、シュウ酸、クエン酸、リン酸、塩酸等、水酸化ナトリウム、アルギニン、リジンおよびそれらの塩等を添加してもよい。また、さらに薬物の安定化剤として、アルブミン、ゼラチン、クエン酸、エチレンジアミン四酢酸ナトリウム、デキストリン、亜硫酸水素ナトリウム、ポリエチレングリコール等のポリオール化合物等を、あるいは保存剤として、一般に用いられるパラオキシ安息香酸エステル類（例、メチルパラベン、プロピルパラベン等）、ベンジルアルコール、クロロブタノール、チメロサル等を添加してもよい。生体内分解性ポリマーの有機溶媒溶液中の濃度は、生体内分解性ポリマーの分子量、有機溶媒の種類によって異なるが、例えば、ジクロロメタンを有機溶媒として用いた場合、一般的には約0.5~約70重量%、より好ましくは約1~約60重量%、特に好ましくは約2~約50重量%から選ばれる。また、ジクロロメタンとの混合有機溶媒としてエタノールあるいはメタノールを用いた場合、混合有機溶媒中のジクロロメタンの比率は、一般的には約10~約99体積%、より好ましくは約20~約98体積

%, 特に好ましくは約30~約95体積%から選ばれる。次いで、得られたAII拮抗作用を有する化合物、あるいはさらに多価金属化合物、「水に難溶性の多価金属化合物を水処理して得られる成分」、所望によりさらに水を含む生体内分解性ポリマーの有機溶媒溶液を水相中に加え、O（油相）/W（水相）エマルションを形成させた後、油相中の溶媒を蒸発させ、マイクロカプセルを調製する。この際の水相体積は、一般的には油相体積の約1倍~約10, 000倍、より好ましくは約5倍~約5, 000倍、特に好ましくは約10倍~約2, 000倍から選ばれる。上記の外水相中には乳化剤を加えてもよい。該乳化剤は、一般に安定なO/Wエマルションを形成できるものであればいずれでもよい。具体的には、例えば、アニオン性界面活性剤（オレイン酸ナトリウム、ステアリン酸ナトリウム、ラウリル硫酸ナトリウムなど）、非イオン性界面活性剤（ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル〔ツイーン(Tween)80、ツイーン(Tween)60、アトラスパウダー社〕、ポリオキシエチレンヒマシ油誘導体〔HCO-60、HCO-50、日光ケミカルズ〕など）、ポリビニルピロリドン、ポリビニルアルコール、カルボキシメチルセルロース、レシチン、ゼラチン、ヒアルロン酸などが用いられる。これらの中の1種類か、または2種類以上を組み合わせ使用してもよい。使用の際の濃度は、好ましくは約0.01~10重量%の範囲で、さらに好ましくは約0.05~約5重量%の範囲で用いられる。上記の外水相中には浸透圧調節剤を加えてもよい。該浸透圧調節剤としては、水溶液とした場合に浸透圧を示すものであればよい。該浸透圧調節剤としては、例えば、多価アルコール類、一価アルコール類、単糖類、二糖類、オリゴ糖およびアミノ酸類またはそれらの誘導体などが挙げられる。上記の多価アルコール類としては、例えば、グリセリン等の二価アルコール類、アラビトール、キシリトール、アドニトール等の五価アルコール類、マンニトール、ソルビトール、ズルシトール等の六価アルコール類などが用いられる。なかでも、六価アルコール類が好ましく、特にマンニトールが好適である。上記の一価アルコール類としては、例えば、メタノール、エタノール、イソプロピルアルコールなどが挙げられ、このうちメタノールが好ましい。上記の単糖類としては、例えば、アラビノース、キシロース、リボース、2-デオキシリボース等の五炭糖類、ブドウ糖、果糖、ガラクトース、マンオース、ソルボース、ラムノース、フコース等の六炭糖類が用いられ、このうち六炭糖類が好ましい。上記のオリゴ糖としては、例えば、マルトトリオース、ラフィノース糖等の三糖類、スタキオース等の四糖類などが用いられ、このうち三糖類が好ましい。上記の単糖類、二糖類およびオリゴ糖の誘導体としては、例えば、グルコサミン、ガラクトサミン、グルクロン酸、ガラクトツロン酸などが用いられる。上記のアミノ酸類としては、L-体のものであれば

いずれも用いることができ、例えば、グリシン、ロイシン、アルギニンなどが挙げられる。このうちL-アルギニンが好ましい。これらの浸透圧調節剤は単独で使用しても、混合して使用してもよい。これらの浸透圧調節剤は、外水相の浸透圧が生理食塩水の浸透圧の約1/50～約5倍、好ましくは約1/25～約3倍となる濃度で用いられる。有機溶媒、水などの溶媒を除去する方法としては、自体公知の方法あるいはそれに準じる方法が用いられる。例えば、プロペラ型攪拌機またはマグネチックスターラーなどで攪拌しながら常圧もしくは徐々に減圧にして溶媒を蒸発させる方法、ロータリーエヴァポレーターなどを用いて真空度を調節しながら溶媒を蒸発させる方法などが挙げられる。このようにして得られたマイクロカプセルは遠心分離または濾過して分取した後、マイクロカプセルの表面に付着しているAII拮抗作用を有する化合物、薬物保持物質、乳化剤などを蒸留水で数回繰り返し洗浄し、再び蒸留水などに分散して凍結乾燥する。製造工程中、粒子同士の凝集を防ぐために凝集防止剤を加えてもよい。該凝集防止剤としては、例えば、マンニトール、ラクトース、ブドウ糖、デンプン類（例、コーンスターチ等）などの水溶性多糖、グリシンなどのアミノ酸、フィブリン、コラーゲンなどのタンパク質などが用いられる。なかでも、マンニトールが好適である。また、凍結乾燥後、必要であれば、減圧下マイクロカプセル同士が融着しない条件内で加温してマイクロカプセル中の水分および有機溶媒の除去を行ってもよい。好ましくは、毎分10～20℃の昇温速度の条件下で、示差走査熱量計で求めた生体内分解性ポリマーの中間点ガラス転移温度よりも若干高い温度で加温する。より好ましくは、生体内分解性ポリマーの中間点ガラス転移温度からこれより約30℃高い温度範囲内で加温する。とりわけ、生体内分解性ポリマーとして乳酸-グリコール酸重合体を用いる場合には好ましくはその中間点ガラス転移温度以上中間点ガラス転移温度より10℃高い温度範囲、さらに好ましくは、中間点ガラス転移温度以上中間点ガラス転移温度より5℃高い温度範囲で加温する。加温時間はマイクロカプセルの量などによって異なるものの、一般的にはマイクロカプセル自体が所定の温度に達した後、約12時間～約168時間、好ましくは約24時間～約120時間、特に好ましくは約48時間～約96時間である。加温方法は、マイクロカプセルの集合が均一に加温できる方法であれば特に限定されない。該加温乾燥方法としては、例えば、恒温槽、流動槽、移動槽またはキルン中で加温乾燥する方法、マイクロ波で加温乾燥する方法などが用いられる。このなかで恒温槽中で加温乾燥する方法が好ましい。また、マイクロカプセル中の水分および有機溶媒の除去は、超臨界流体(CO₂など)または高圧ガス状態の二酸化炭素を用いる方法で行うこともできる。

【0046】(ii) W/O/W法

AII拮抗作用を有する化合物を水に溶解し、これに必要なであれば、多価金属化合物（例えば、酢酸亜鉛）、塩基性アミノ酸（例えば、アルギニン、ヒスチジン、リジン）、ゼラチン、寒天あるいはポリビニルアルコールなどの薬物保持物質を加えて溶解し、内水相とする。内水相における薬物の濃度は、一般的には約0.1～80重量%、より好ましくは約1～70重量%、特に好ましくは約2～60重量%から選ばれる。内水相には、薬物の安定性、溶解性を保つためのpH調整剤として、炭酸、シュウ酸クエン酸、リン酸、塩酸等、水酸化ナトリウム、アルギニン、リジンおよびそれらの塩等を添加してもよい。また、さらに薬物の安定化剤として、アルブミン、ゼラチン、クエン酸、エチレンジアミン四酢酸ナトリウム、デキストリン、亜硫酸水素ナトリウム、ポリエチレングリコール等のポリオール化合物等を、あるいは保存剤として、一般に用いられるパラオキシ安息香酸エステル類（メチルパラベン、プロピルパラベン等）、ベンジルアルコール、クロロブタノール、チメロサル等を加えてもよい。このようにして得られた内水相を、場合によっては多価金属を含んでいてもよい生体内分解性ポリマーの有機溶媒溶液（油相）に加え、この混合物をホモジナイザーまたは超音波等の公知の方法で乳化し、W/Oエマルションを形成させる。上記した該有機溶媒としては、例えば、ハロゲン化炭化水素（例、ジクロロメタン、クロロホルム、ジクロロエタン、トリクロロエタン、四塩化炭素等）、エーテル類（例、エチルエーテル、イソプロピルエーテル等）、脂肪酸エステル（例、酢酸エチル、酢酸ブチル等）、芳香族炭化水素（例、ベンゼン、トルエン、キシレン等）、アルコール類（例えば、エタノール、メタノール等）、アセトニトリルなどが用いられる。これらは適宜の割合で混合して用いてもよい。なかでも、ハロゲン化炭化水素が好ましく、特にジクロロメタンが好適である。生体内分解性ポリマーの有機溶媒溶液中の濃度は生体内分解性ポリマーの分子量、有機溶媒の種類によって異なるが、例えば、ジクロロメタンを有機溶媒として用いた場合、一般的には約0.5～約70重量%、より好ましくは約1～約60重量%、特に好ましくは約2～約50重量%から選ばれる。次いで、得られたAII拮抗作用を有する化合物および生体内分解性ポリマーを含有するW/Oエマルションを水相（外水相）に加え、W（内水相）/O（油相）/W（外水相）エマルションを形成させた後、油相中の溶媒を蒸発させ、マイクロカプセルを調製する。この際の外水相体積は一般的には油相体積の約1倍～約10,000倍、より好ましくは約5倍～約5,000倍、特に好ましくは約10倍～約2,000倍から選ばれる。上記の外水相中に加えてもよい乳化剤や浸透圧調節剤、およびその後の調製法は前記(I)(i)項に記載と同様である。

50 【0047】(III) 相分離法

本法によってマイクロカプセルを製造する場合には、前記 (I) の水中乾燥法に記載した AII 拮抗作用を有する化合物、あるいはさらに多価金属化合物、「水に難溶性の多価金属化合物を水処理して得られる成分」、さらに所望により水を含む生体内分解性ポリマーの有機溶媒溶液にコアセルベーション剤を撹拌下徐々に加えてマイクロカプセルを析出、固化させる。該コアセルベーション剤は油相体積の約 0.01~1, 000 倍、好ましくは約 0.05~500 倍、特に好ましくは約 0.1~200 倍から選ばれる。コアセルベーション剤としては、有機溶媒と混和する高分子系、鉱物油系または植物油系の化合物等で AII 拮抗作用を有する化合物と生体内分解性ポリマー両者を溶解しないものであれば特に限定はされない。具体的には、例えば、シリコン油、ゴマ油、大豆油、コーン油、綿実油、ココナッツ油、アマニ油、鉱物油、n-ヘキサン、n-ヘプタンなどが用いられる。これらは 2 種類以上混合して使用してもよい。このようにして得られたマイクロカプセルを分取した後、ヘプタン等で繰り返し洗浄して AII 拮抗作用を有する化合物および生体内分解性ポリマー以外のコアセルベーション剤等を除去し、減圧乾燥する。もしくは、前記 (I)

(i) の水中乾燥法で記載と同様の方法で洗浄を行った後に凍結乾燥、さらには加温乾燥する。

【0048】(III) 噴霧乾燥法

本法によってマイクロカプセルを製造する場合には、前記 (I) の水中乾燥法に記載した AII 拮抗作用を有する化合物、あるいはさらに多価金属化合物、「水に難溶性の多価金属化合物を水処理して得られる成分」、さらに所望により水を含む生体内分解性ポリマーの有機溶媒溶液をノズルを用いてスプレードライヤー（噴霧乾燥器）の乾燥室内に噴霧し、極めて短時間内に微粒化液滴内の有機溶媒を揮発させ、マイクロカプセルを調製する。該ノズルとしては、例えば、二流体ノズル型、圧力ノズル型、回転ディスク型等がある。この後、必要であれば、前記 (I) の水中乾燥法で記載と同様の方法で洗浄を行った後に凍結乾燥、さらには加温乾燥してもよい。上述のマイクロカプセル以外の剤形としてマイクロカプセルの製造法 (I) の水中乾燥法に記載した AII 拮抗作用を有する化合物、あるいはさらに多価金属化合物、「水に難溶性の多価金属化合物を水処理して得られる成分」、さらに所望により水を含む生体内分解性ポリマーの有機溶媒溶液を、例えば、ロータリーエヴァポレーターなどを用いて真空度を調節しながら有機溶媒および水を蒸発させて乾固した後、ジェットミルなどで粉碎して微粉末としてもよい。さらには、粉碎した微粉末をマイクロカプセルの製造法 (I) の水中乾燥法で記載と同様の方法で洗浄を行った後に凍結乾燥、さらには加温乾燥してもよい。ここで得られるマイクロカプセルまたは微粉末では、使用する生体内分解性ポリマーの分解速度あるいは添加した多価金属化合物の種類や量に対応し

て薬物放出が制御できる。AII 拮抗薬を含有する徐放性製剤は、そのまま、またはこれらを原料物質として種々の剤形に製剤化し、筋肉内、皮下、臓器などへの注射剤または埋め込み剤、鼻腔、直腸、子宮などへの経粘膜剤、経口剤（例、カプセル剤（例、硬カプセル剤、軟カプセル剤等）、顆粒剤、散剤等の固形製剤、シロップ剤、乳剤、懸濁剤等の液剤等）などとして (B) 高血圧治療薬、血糖降下薬、高脂血症治療薬、抗血栓薬、更年期障害治療薬および抗癌薬から選ばれる一種または二種以上の薬物を含有する徐放性製剤と組み合わせ、単一製剤としてもしくは別々の製剤として投与することができる。また、針なし注射器によっても投与することができる。例えば、AII 拮抗薬を含有する徐放性製剤を注射剤とするには、これらを分散剤（例、ツイーン (Tween) 80, HCO-60 等の界面活性剤、ヒアルロン酸ナトリウム、カルボキシメチルセルロース、アルギン酸ナトリウム等の多糖類など）、保存剤（例、メチルパラベン、プロピルパラベンなど）、等張化剤（例、塩化ナトリウム、マンニトール、ソルビトール、ブドウ糖、プロリンなど）等と共に水性懸濁剤とするか、ゴマ油、コーン油などの植物油と共に分散して油性懸濁剤として実際に使用できる徐放性注射剤とすることができる。AII 拮抗薬を含有する徐放性製剤の粒子径は、懸濁注射剤として使用する場合には、その分散度、通針性を満足する範囲であればよく、例えば、平均粒子径として約 0.1~300 μm 、好ましくは約 0.5~150 μm の範囲、さらに好ましくは約 1 から 100 μm の範囲である。AII 拮抗薬を含有する徐放性製剤を無菌製剤にするには、製造全工程を無菌にする方法、ガンマ線で滅菌する方法、防腐剤を添加する方法等が挙げられるが、特に限定されない。

【0049】AII 拮抗薬を含有する徐放性製剤は、低毒性であるので、哺乳動物（例、ヒト、牛、豚、犬、ネコ、マウス、ラット、ウサギ等）に対して安全な医薬などとして用いることができる。AII 拮抗薬を含有する徐放性製剤の投与量は、主薬である AII 拮抗作用を有する化合物の種類と含量、併用薬物の種類と含量、剤形、AII 拮抗作用を有する化合物放出の持続時間、対象疾病、対象動物などによって種々異なるが、AII 拮抗作用を有する化合物の有効量であればよい。AII 拮抗作用を有する化合物の 1 回当たりの投与量としては、例えば、徐放性製剤が 1 か月製剤である場合、好ましくは、成人 1 人当たり約 0.01 mg~10 mg/kg 体重の範囲、さらに好ましくは約 0.05 mg~5 mg/kg 体重の範囲から適宜選ぶことができる。1 回当たりの AII 拮抗薬を含有する徐放性製剤の投与量は、成人 1 人当たり好ましくは、約 0.05 mg~50 mg/kg 体重の範囲、さらに好ましくは約 0.1 mg~30 mg/kg 体重の範囲から適宜選ぶことができる。投与回数は、数日に 1 回、数週間に 1 回、1 か月に 1 回、または数か

月(例、3か月、4か月、6か月など)に1回等、AII拮抗作用を有する化合物の種類と含量、剤形、AII拮抗作用を有する化合物の放出の持続時間、対象疾病、対象動物などによって適宜選ぶことができる。

【0050】〔高血圧治療薬、血糖降下薬、高脂血症治療薬、抗血栓薬、更年期障害治療薬および抗癌薬から選ばれる一種または二種以上の薬物を含有する徐放性製剤〕高血圧治療薬、血糖降下薬、高脂血症治療薬、抗血栓薬、更年期障害治療薬および抗癌薬から選ばれる一種または二種以上(好ましくは二〜三種)の薬物(以下、併用薬物と略称する場合がある。)を含有する徐放性製剤は、上記「AII拮抗薬を含有する徐放性製剤」における「AII拮抗薬」(例えば上記のアンギオテンシンII拮抗作用を有する化合物、そのプロドラッグまたはそれらの塩)を「高血圧治療薬、血糖降下薬、高脂血症治療薬、抗血栓薬、更年期障害治療薬および抗癌薬から選ばれる一種または二種以上(好ましくは二〜三種)の薬物」に代えて同様に徐放性製剤(例、マイクロカプセル、マイクロカプセル注射剤、埋め込み剤など)に製剤化、実施することができる。

【0051】併用薬物を含有する徐放性製剤は、そのまま、またはこれらを原料物質として種々の剤形に製剤化し、筋肉内、皮下、臓器などへの注射剤または埋め込み剤、鼻腔、直腸、子宮などへの経粘膜剤、経口剤(例、カプセル剤(例、硬カプセル剤、軟カプセル剤等)、顆粒剤、散剤等の固形製剤、シロップ剤、乳剤、懸濁剤等の液剤等)などとして(A)AII拮抗薬を含有する徐放性製剤と組み合わせて、単一製剤としてもしくは別々の製剤として投与することができる。

【0052】併用薬物を含有する徐放性製剤は、低毒性であるので、哺乳動物(例、ヒト、牛、豚、犬、ネコ、マウス、ラット、ウサギ等)に対して安全な医薬などとして用いることができる。併用薬物を含有する徐放性製剤の投与量は、併用する薬物の種類と含量、剤形、併用薬物放出の持続時間、対象疾病、対象動物などによって種々異なるが、各種併用薬物の有効量であればよい。併用薬物の1回当たりの投与量としては、例えば、徐放性製剤が1か月製剤である場合、好ましくは、成人1人当たり約0.01mg~200mg/kg体重の範囲、さらに好ましくは約0.05mg~150mg/kg体重の範囲から適宜選ぶことができる。1回当たりの併用薬物を含有する徐放性製剤の投与量は、成人1人当たり好ましくは、約0.05mg~50mg/kg体重の範囲から適宜選ぶことができる。投与回数は、数日に1回、数週間に1回、1か月に1回、または数か月(例、3か月、4か月、6か月など)に1回等、併用薬物の種類と含量、剤形、併用薬物の放出の持続時間、対象疾病、対象動物などによって適宜選ぶことができる。

【0053】下記に抗癌薬としてGnRHアゴニスト・アンタゴニストを例にあげて、具体的な製剤化方法、実施化

法の一例を示す。上記のGnRHアゴニストまたはアンタゴニスト(好ましくは、式 5-oxo-Pro-His-Trp-Ser-Tyr-DLeu-Leu-Arg-Pro-NH-C₂H₅で表されるペプチドまたはその塩(以下、単に「リュープロレリンまたはその塩」と称する場合がある))、より好ましくは酢酸リュープロレリンは、好ましくは徐放性注射剤として投与される。また、徐放性製剤が徐放型マイクロカプセルである場合、2か月以上にわたってGnRHアゴニストあるいはアンタゴニストを放出する長期徐放型マイクロカプセルであることが好ましい。上記のGnRHアゴニストまたはアンタゴニスト(好ましくは、リュープロレリンまたはその塩、より好ましくは酢酸リュープロレリン)を含有してなる徐放性製剤(特に徐放型マイクロカプセル)は、自体公知の方法、例えば、特開昭60-100516号、特開昭62-201816号、特開平4-321622号、特開平6-192068号、特開平9-132524号、特開平9-221417号、特開平11-279054号、WO 99/36009号公報などに記載の方法に従って製造することができる。上記の徐放性製剤の中でも、特に特開平4-321622号に記載されている「2か月以上にわたって生理活性物質をゼロ次放出する長期徐放型マイクロカプセル」が好ましく用いられる。

【0054】上記徐放型マイクロカプセルの製造方法の一例を以下に記載する。まず、水にGnRHアゴニストまたはアンタゴニスト(好ましくは、リュープロレリンまたはその塩、より好ましくは酢酸リュープロレリン)を約20%ないし70%(W/W)、好ましくは25~65%(W/W)、より好ましくは35~60%(W/W)溶解し、これに必要であればゼラチン、あるいは塩基性アミノ酸などの薬物保持物質を溶解もしくは懸濁し、内水相液とする。これらの内水相液中には、GnRHアゴニストまたはアンタゴニスト(好ましくは、リュープロレリンまたはその塩、より好ましくは酢酸リュープロレリン)の安定性、溶解性を保つためのpH調整剤として、炭酸、酢酸、シュウ酸、クエン酸、リン酸、塩酸、水酸化ナトリウム、アルギニン、リジンおよびそれらの塩などを添加してもよい。また、さらにGnRHアゴニストまたはアンタゴニスト(好ましくは、リュープロレリンまたはその塩、より好ましくは酢酸リュープロレリン)の安定化剤として、アルブミン、ゼラチン、クエン酸、エチレンジアミン四酢酸ナトリウム、デキストリン、亜硫酸水素ナトリウム、ポリエチレングリコールなどのポリオール化合物などを、あるいは保存剤として、一般に用いられるパラオキシ安息香酸エステル類(メチルパラベン、プロピルパラベンなど)、ベンジルアルコール、クロロブタノール、チメロサルなどを添加してもよい。このようにして得られた内水相液を、高分子重合物を含む溶液(油相)に加え、ついで乳化操作を行い、W/O型乳化物をつくる。該乳化操作は、公知の分散法が用いら

れ、たとえば、断続振とう法、プロペラ型攪はん機あるいはタービン型攪はん機などのミキサーによる方法、コロイドミル法、ホモジナイザー法、超音波照射法などが挙げられる。ついで、このようにして調製されたW/O型エマルジョンをマイクロカプセル化工程に付するが、該工程としては水中乾燥法あるいは相分離法が適用できる。水中乾燥法によりマイクロカプセルを製する場合は、該W/Oエマルジョンをさらに第3相目の水相中に加え、W/O/W型の3相エマルジョンを形成させた後、油相中の溶媒を蒸発させ、マイクロカプセルを調製する。上記外相の水相中に乳化剤を加えてもよく、その例としては、一般に安定なO/W型エマルジョンを形成するものであればいずれでもよいが、たとえば、アニオン界面活性剤(オレイン酸ナトリウム、ステアリン酸ナトリウム、ラウリル硫酸ナトリウムなど)、非イオン性界面活性剤(ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル[Tween 80、Tween 60、アトラスパウダー社]、ポリオキシエチレンヒマシ油誘導体[HCO-60、HCO-50、日光ケミカルズ]など)、あるいはポリビニールピロリドン、ポリビニールアルコール、カルボキシメチルセルロース、レシチン、ゼラチンなどが挙げられ、これらの中の1種類か、いくつかを組み合わせ使用してもよい。使用の際の濃度は、約0.01%から20%の範囲から適宜選択でき、より好ましくは約0.05%から10%の範囲で用いられる。油相の溶媒の蒸発には、通常用いられる方法が採用される。該方法としては、プロペラ型攪はん機、あるいはマグネチックスターラーなどで攪はんしながら徐々に減圧して行うか、ロータリーエバポレーターなどを用いて、真空度を調節しながら行う。この場合、高分子重合物の固化がある程度進行した時点で、溶媒の脱着をより完全に目的で、W/O/W型エマルジョンを徐々に加温して行くと所要時間を短縮することができる。このようにして得られたマイクロカプセルは遠心分離あるいは濾過して分取した後、マイクロカプセルの表面に付着している遊離のGnRHアゴニストまたはアンタゴニスト(好ましくは、リュープロレリンまたはその塩、より好ましくは酢酸リュープロレリン)、薬物保持物質、乳化剤などを、蒸留水で数回繰り返し洗浄した後、再び、蒸留水などに分散して凍結乾燥する。この際に凝集防止剤(たとえば、マンニトール、ソルビトール、ラクトース、ブドウ糖など)を加えてもよい。必要であれば加温し、減圧下でマイクロカプセル中の水分および有機溶媒の脱離をより完全に行う。相分離法によりマイクロカプセルを製する場合は、該W/Oエマルジョンに攪はん下、コアセルベーション剤を徐々に加え、高分子重合物を析出、固化させる。コアセルベーション剤としては、高分子重合物の溶剤に混和する高分子系、鉱物油系または、植物油系の化合物で、カプセル化用重合体を溶解しないものであればよく、例えば、シリコン油、ゴマ油、大豆油、コーン油、

綿実油、ココナツ油、アマニ油、鉱物油、n-ヘキサン、n-ヘプタンなどが挙げられる。これらは2種以上混合して用いてもよい。このようにして得られたマイクロカプセルは、濾過して分取した後、ヘプタン等により繰り返し洗浄し、コアセルベーション剤を除去する。さらに、水中乾燥法と同様の方法で遊離薬物の除去、溶媒の脱離を行う。洗浄中の粒子同志の凝集を防ぐために、凝集防止剤を加えてもよい。上記で得られたマイクロカプセルは、必要であれば軽く粉碎した後、篩過して、大きすぎるマイクロカプセル部分を除去する。マイクロカプセルの粒子径は、平均径として約0.5~1000 μ mの範囲が挙げられ、より好ましくは約2~500 μ mの範囲にあることが望まれる。懸濁注射剤として使用する場合には、その分散性、通針性を満足させる範囲であればよく、たとえば、約2ないし100 μ mの範囲にあることが望ましい。

【0055】上記高分子重合物としては、生体内分解性ポリマー、例えば、 α -ヒドロキシモノカルボン酸類(例、グリコール酸、乳酸等)、 α -ヒドロキシジカルボン酸類(例、リンゴ酸)、 α -ヒドロキシトリカルボン酸(例、クエン酸)等の α -ヒドロキシカルボン酸類の1種以上から合成され、遊離のカルボキシル基を有する重合体、共重合体、またはこれらの混合物；ポリ(α -シアノアクリル酸エステル)；ポリアミノ酸(例、ポリ(γ -ベンジル-L-グルタミン酸)等)；無水マレイン酸系共重合体(例、スチレン-マレイン酸共重合体等)などが用いられる。モノマーの結合様式としては、ランダム、ブロック、グラフトのいずれでもよい。また、上記 α -ヒドロキシモノカルボン酸類、 α -ヒドロキシジカルボン酸類、 α -ヒドロキシトリカルボン酸類が分子内に光学活性中心を有する場合、D-、L-、D-L-体のいずれを用いてもよい。これらの中でも、乳酸-グリコール酸重合体(以下、ポリ(ラクチド-c o-グリコリド)、ポリ(乳酸-c o-グリコール酸)あるいは乳酸-グリコール酸共重合体と称することもあり、特に明示しない限り、乳酸、グリコール酸のホモポリマー(重合体)及びコポリマー(共重合体)を総称する。また乳酸ホモポリマーは乳酸重合体、ポリ乳酸、ポリラクチドなどと、またグリコール酸ホモポリマーはグリコール酸重合体、ポリグリコール酸、ポリグリコリドなどと称される場合がある)、ポリ(α -シアノアクリル酸エステル)などが好ましい。さらに好ましくは、乳酸-グリコール酸重合体であり、より好ましくは、末端に遊離のカルボキシル基を有する乳酸-グリコール酸重合体である。生体内分解性ポリマーは塩であってもよい。塩としては、例えば、無機塩基(例、ナトリウム、カリウム等のアルカリ金属、カルシウム、マグネシウム等のアルカリ土類金属など)や有機塩基(例、トリエチルアミン等の有機アミン類、アルギニン等の塩基性アミノ酸類等)などとの塩、または遷移金属(例、亜鉛、鉄、銅な

ど)との塩および錯塩などが挙げられる。生体内分解性ポリマーとして乳酸-グリコール酸重合体を用いる場合、その組成比(モル%)は約100/0~約40/60が好ましく、約100/0~約50/50がより好ましい。また、2カ月以上にわたって生理活性物質をゼロ次放出する長期徐放型マイクロカプセルの場合、組成比が100/0である乳酸ホモポリマーも好ましく用いられる。該「乳酸-グリコール酸重合体」の最小繰返し単位の一つである乳酸の光学異性体比は、D-体/L-体(モル/モル%)が約75/25~約25/75の範囲のものが好ましい。このD-体/L-体(モル/モル%)は、特に約60/40~約30/70の範囲のものが汎用される。該「乳酸-グリコール酸重合体」の重量平均分子量は、通常、約3,000~約100,000、好ましくは約3,000~約60,000、さらに好ましくは約3,000~約50,000のものが用いられる。また、分散度(重量平均分子量/数平均分子量)は、通常約1.2~約4.0が好ましく、さらには約1.5~3.5が特に好ましい。該「乳酸-グリコール酸重合体」の遊離のカルボキシル基量は、重合体の単位質量(グラム)あたり通常約20~約1000 μmol (マイクロモル)が好ましく、さらには約40~約1000 μmol (マイクロモル)が特に好ましい。上記の重量平均分子量、数平均分子量および分散度とは、重量平均分子量が1,110,000、707,000、455,645、354,000、189,000、156,055、98,900、66,437、37,200、17,100、9,830、5,870、2,500、1,303、504の15種類の単分散ポリスチレンを基準物質としてゲルパーミエーションクロマトグラフィ(GPC)で測定したポリスチレン換算の分子量および算出した分散度をいう。測定は、高速GPC装置(東ソー製、HLC-8120GPC、検出方式は示差屈折率による)、GPCカラムKF804L \times 2(昭和電工製)を使用し、移動相としてクロロホルムを用いる。流速は1ml/minで行う。上記の遊離のカルボキシル基量とはラベル化法により求めたもの(以下、「ラベル化法によるカルボキシル基量」と称する)をいう。具体的にポリ乳酸の場合について述べると、ポリ乳酸 Wmgを5N塩酸/アセトニトリル(v/v=4/96)混液2mlに溶解し、0.01M o-ニトロフェニルヒドラジン塩酸塩(ONPH)溶液(5N塩酸/アセトニトリル/エタノール=1.02/35/15)2mlと0.15M 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)-カルボジイミド塩酸塩溶液(ピリジン/エタノール=4v/96v)2mlを加えて40℃で30分反応させた後溶媒を留去する。残滓を水洗(4回)した後、アセトニトリル2mlで溶解し、0.5mol/lのエタノール性水酸化カリウム溶液1mlを加えて60℃で30分反応させる。反応液を1.5N水

化ナトリウム水溶液で希釈してYmlとし、1.5N水酸化ナトリウム水溶液を対象として544nm吸光度A(/cm)を測定する。一方、DL-乳酸水溶液を基準物質として、その遊離カルボキシル基量 Cmol/Lをアルカリ滴定で求め、またONPHラベル化法でDL-乳酸ヒドラジドとしたときの544nm吸光度をB(/cm)とすると、重合体の単位質量(グラム)あたりの遊離のカルボキシル基のモル量は以下の数式で求められる。

$$10 \quad [\text{COOH}] (\text{mol/g}) = (\text{AYC}) / (\text{WB})$$

また、該「カルボキシル基量」は生体内分解性ポリマーをトルエン-アセトン-メタノール混合溶媒に溶解し、フェノールフタレインを指示薬としてこの溶液をアルコール性水酸化カリウム溶液でカルボキシル基を滴定して求めることもできる(以下、この方法によって求めた値を「アルカリ滴定法によるカルボキシル基量」と称する)が、滴定中にポリエステル主鎖の加水分解反応を競合する結果、滴定終点が不明確になる可能性があり上記ラベル化法で定量するのが望ましい。該「乳酸-グリコール酸重合体」は、例えば、乳酸とグリコール酸からの無触媒脱水重縮合(特開昭61-28521号)あるいはラクチドとグリコリド等の環状ジエステル化合物からの触媒を用いた開環重合(Encyclopedic Handbook of Biomaterials and Bioengineering Part A: Materials, Volume 2, Marcel Dekker, Inc. 1995年)で製造できる。上記の公知の開環重合方法によって得られる重合体は、得られる重合体の末端に遊離のカルボキシル基を有しているとは限らないが、例えば、EP-A-0839525号に記載の加水分解反応に付すことにより、単位質量あたりにある程度のカルボキシル基量を有する重合体に改変することができ、これを用いることもできる。上記の「末端に遊離のカルボキシル基を有する乳酸-グリコール酸重合体」は公知の製造法(例えば無触媒脱水重縮合法、特開昭61-28521号公報参照)と同様の方法またはそれに準じた方法により製造できる。該マイクロカプセルを注射剤とするには、マイクロカプセルを分散剤(例、Tween 80、HCO-60、カルボキシメチルセルロース、アルギン酸ナトリウムなど)、保存剤(例、メチルパラベン、プロピルパラベンなど)、等張化剤(例、塩化ナトリウム、マンニトール、ソルビトール、ブドウ糖など)などと共に水性懸濁剤とするかゴマ油、コーン油などの植物油と共に分散して油性懸濁剤とし、実際に使用できる徐放性注射剤とする。

【0056】上記のGnRHアゴニストまたはアンタゴニスト(好ましくは、リュープロレリンまたはその塩、より好ましくは酢酸リュープロレリン)を含有してなる徐放性製剤(好ましくは、リュープロレリンまたはその塩(好ましくは酢酸リュープロレリン)を含有してなる徐放型マイクロカプセルを含有してなる剤)は、All拮抗薬を含有する徐放性製剤と組み合わせてそのまま皮下、

筋肉内、血管など（好ましくは皮下など）に容易に注射剤および埋め込み剤など（好ましくは注射剤など）として投与することができる。また、その他上記の種々の製剤に成形して投与することもでき、そのような製剤を製造する際の原料物質としても使用され得る。また、GnRHアゴニストまたはアンタゴニストを含有してなる徐放性製剤の投与量は、GnRHアゴニストまたはアンタゴニスト（好ましくは、リュープロレリンまたはその塩、より好ましくは酢酸リュープロレリン）の含量、併用するAII拮抗薬を含有する徐放性製剤の投与量、剤形、GnRHアゴニストまたはアンタゴニスト（好ましくは、リュープロレリンまたはその塩、より好ましくは酢酸リュープロレリン）の持続時間、投与対象動物【例、温血哺乳動物（例、ヒト、マウス、ラット、ウサギ、ヒツジ、ブタ、ウシ、ウマなど）】により種々異なるが、該GnRHアゴニストまたはアンタゴニスト（好ましくは、リュープロレリンまたはその塩、より好ましくは酢酸リュープロレリン）の前立腺癌、乳癌などの予防・治療剤としての有効量であればよい。たとえば、上記温血哺乳動物に1回あたり投与量として、約0.01mgないし100mg/kg体重、好ましくは約0.02mgないし50mg/kg体重、さらに好ましくは0.05mgないし20mg/kg体重の範囲から適宜選ぶことができる。また、上記GnRHアゴニストまたはアンタゴニストを含有してなる徐放性製剤を注射剤として投与する場合、例えば成人の前立腺癌患者（体重60kgに対し）においては、一回につきGnRHアゴニストまたはアンタゴニスト（好ましくは、リュープロレリンまたはその塩、より好ましくは酢酸リュープロレリン）を通常約0.01から50mg程度、好ましくは約0.1から20mg程度、より好ましくは約0.1から15mg程度を皮下あるいは筋肉内に投与すればよい。また、例えば上記のGnRHアゴニストまたはアンタゴニスト（好ましくは、リュープロレリンまたはその塩、より好ましくは酢酸リュープロレリン）を含有してなる徐放型マイクロカプセルを含有する前立腺癌予防・治療剤を注射剤として投与する場合には、徐放型マイクロカプセルの薬物徐放期間によって、投与量が異なり、例えば、約1ヶ月に一回の投与を行う場合には、例えば成人の前立腺癌患者（体重60kgに対し）において、一回につきGnRHアゴニストまたはアンタゴニスト（好ましくは、リュープロレリンまたはその塩、より好ましくは酢酸リュープロレリン）を通常約0.01から20mg程度、好ましくは約0.1から10mg程度、より好ましくは約0.1から5mg程度を皮下あるいは筋肉内に投与すればよく、例えば、約3ヶ月に一回の投与を行う場合には、例えば成人の前立腺癌患者（体重60kgに対し）において、一回につきGnRHアゴニストまたはアンタゴニスト（好ましくは、リュープロレリンまたはその塩、より好ましくは酢酸リュープロレリン）を通常約0.1から30mg程度、好ましくは約0.1から20m

g程度、より好ましくは約1から15mg程度を皮下あるいは筋肉内に投与すればよい。他の動物の場合も、体重60kg当りに換算した量を投与することができる。また、GnRHアゴニストまたはアンタゴニスト（好ましくは、リュープロレリンまたはその塩、より好ましくは酢酸リュープロレリン）を含有する徐放性製剤はAII拮抗薬を含有する徐放性製剤と組み合わせるとともに、前立腺癌、乳癌などの予防・治療のため抗エストロゲン剤（例、Tamoxifenなど）と併用して投与することも可能である。

【0057】[AII拮抗薬と、高血圧治療薬、血糖降下薬、高脂血症治療薬、抗血栓薬、更年期障害治療薬および抗癌薬から選ばれる一種または二種以上の薬物とを含有してなる徐放性医薬] AII拮抗薬と、高血圧治療薬、血糖降下薬、高脂血症治療薬、抗血栓薬、更年期障害治療薬および抗癌薬から選ばれる一種または二種以上（好ましくは二〜三種）の薬物（以下、AII拮抗薬および併用薬物と略称する場合がある。）を含有する徐放性製剤は、上記「AII拮抗薬を含有する徐放性製剤」における「AII拮抗薬」にさらに「高血圧治療薬、血糖降下薬、高脂血症治療薬、抗血栓薬、更年期障害治療薬および抗癌薬から選ばれる一種または二種以上（好ましくは二〜三種）の薬物」を加えて（混合して）同様に徐放性製剤（例、マイクロカプセル、マイクロカプセル注射剤、埋め込み剤など）に製剤化、実施することができる。

【0058】AII拮抗薬および併用薬物を含有する徐放性製剤におけるAII拮抗薬と併用薬物との配合量は、AII拮抗薬および併用薬物の種類、所望の薬理効果および効果の持続期間などによって異なるが、AII拮抗薬および併用薬物を含有する徐放性製剤（医薬組成物）がAII拮抗薬と併用薬物と生体内分解性ポリマーの三者からなる場合、製剤全体に対するAII拮抗薬、併用薬物および生体内分解性ポリマーの組成比はそれぞれ約5〜約50重量%（好ましくは、約5〜約40重量%）、約0.1〜約50重量%（好ましくは、約0.1〜約40重量%）および約0.1〜約95重量%（好ましくは、約1〜約90重量%）である。AII拮抗薬と併用薬物と生体内分解性ポリマーの三者の和に対して、AII拮抗薬と併用薬物とを併せた生理活性化合物の割合は、通常約1〜約90重量%、より好ましくは約5〜約80重量%である。また、AII拮抗薬および併用薬物を含有する徐放性製剤が、AII拮抗薬、併用薬物、多価金属化合物および生体内分解性ポリマーの四者からなる場合、製剤全体に対するAII拮抗薬、併用薬物、多価金属化合物および生体内分解性ポリマーの組成比はそれぞれ約1〜約50重量%（好ましくは約15〜45重量%）、約0.1〜約50重量%（好ましくは約0.1〜約45重量%）、約0.1〜約20重量%（好ましくは約2〜約15重量%）、および約1〜約90重量%（好ましくは約5〜約80重量%）である。AII拮抗薬、併用薬物、多価金属化合物および生体内分解性

ポリマーの四者の和に対して、AII拮抗薬と併用薬物とを併せた生理活性化合物の割合は、通常約1〜約90重量%、より好ましくは約5〜約80重量%である。

【0059】AII拮抗薬および併用薬物を含有する徐放性製剤においても上記「AII拮抗薬を含有する徐放性製剤」で示したのと同様に、さらに(D')水に難溶性の多価金属化合物を水処理して得られる成分を含有してもよく、「AII拮抗薬を含有する徐放性製剤」の場合と同様にして調製、使用することができる。

【0060】AII拮抗薬および併用薬物を含有する徐放性製剤における生理活性化合物および「水に難溶性の多価金属化合物を水処理して得られる成分」の配合量は、生理活性化合物の種類(AII拮抗薬および併用薬物)、所望の薬理効果および効果の持続期間などによって異なるが、生理活性化合物(AII拮抗薬および併用薬物)、「水に難溶性の多価金属化合物を水処理して得られる成分」および生体内分解性ポリマーを出発原料とする場合、この三者の和に対して生理活性化合物、すなわちAII拮抗薬および併用薬物の和は、通常約0.1〜約90重量%、より好ましくは約1〜80重量%で、他方、

「水処理する水に難溶性の多価金属化合物」は、通常約0.5〜約20重量%、より好ましくは約1〜約15重量%、特に好ましくは約2〜約10重量%である。

【0061】AII拮抗薬および併用薬物を含有する徐放性製剤の形態は特に限定されないが、非経口投与製剤が好ましく、経皮投与剤、埋め込み剤、マイクロカプセル注射剤などが考えられるが、徐放期間が長く、また、患者への負担が少ないマイクロカプセルを用いた注射投与製剤が好ましい。AII拮抗薬(AII拮抗作用を有する化合物)、併用薬物および生体内分解性ポリマーを含有する徐放性製剤、例えば、マイクロカプセルの製造法については、上記した「AII拮抗薬を含有する徐放性製剤」と同様にして製造できる。すなわち、併用薬物の性質に応じて、以下の(I)〜(III)の方法に準じて製造できる。

(I) 水中乾燥法

(i) O/W法

生体内分解性ポリマーの有機溶媒溶液に上記の配合量に示した重量比率になるようにAII拮抗作用を有する化合物および併用薬物、あるいはさらに多価金属化合物、「水に難溶性の多価金属化合物を水処理して得られる成分」、所望によりさらに水を加え、AII拮抗作用を有する化合物および併用薬物を含んだ生体内分解性ポリマーの有機溶媒溶液を作る。このとき、AII拮抗作用を有する化合物および併用薬物、多価金属化合物はそれぞれ生体内分解性ポリマーの有機溶媒溶液に一部溶解せず、分散していてもよく、ホモジナイザーあるいは超音波等の公知の方法でより微細に分散させることが好ましい。該有機溶媒としては、上記「AII拮抗薬を含有する徐放性製剤」の製造法で例示したのと同様のものが

挙げられる。上記の有機溶媒溶液には添加剤を加えてもよい。該添加剤としては、上記「AII拮抗薬を含有する徐放性製剤」の製造法で例示したのと同様のものが挙げられる。生体内分解性ポリマーの有機溶媒溶液中の濃度は、生体内分解性ポリマーの分子量、有機溶媒の種類によって異なるが、例えば、ジクロロメタンを有機溶媒として用いた場合、一般的には約0.5〜約70重量%、より好ましくは約1〜約60重量%、特に好ましくは約2〜約50重量%から選ばれる。また、ジクロロメタンとの混合有機溶媒としてエタノールあるいはメタノールを用いた場合、混合有機溶媒中のジクロロメタンの比率は、一般的には約10〜約99体積%、より好ましくは約20〜約98体積%、特に好ましくは約30〜約95体積%から選ばれる。次いで、得られたAII拮抗作用を有する化合物および併用薬物、あるいはさらに多価金属化合物、「水に難溶性の多価金属化合物を水処理して得られる成分」、所望によりさらに水を含む生体内分解性ポリマーの有機溶媒溶液を水相中に加え、O(油相)/W(水相)エマルジョンを形成させた後、油相中の溶媒を蒸発させ、マイクロカプセルを調製する。この際の水相体積は、一般的には油相体積の約1倍〜約10,000倍、より好ましくは約5倍〜約5,000倍、特に好ましくは約10倍〜約2,000倍から選ばれる。上記の外水相中には乳化剤を加えてもよい。該乳化剤および使用の際の濃度としては、上記「AII拮抗薬を含有する徐放性製剤」の製造法で例示したのと同様のものが挙げられる。上記の外水相中には浸透圧調節剤を加えてもよい。該浸透圧調節剤としては、水溶液とした場合に浸透圧を示すものであればよい。該浸透圧調節剤としては、上記「AII拮抗薬を含有する徐放性製剤」の製造法で例示したのと同様のものが挙げられる。浸透圧調節剤は、外水相の浸透圧が生理食塩水の浸透圧の約1/50〜約5倍、好ましくは約1/25〜約3倍となる濃度で用いられる。有機溶媒、水などの溶媒を除去する方法としては、上記「AII拮抗薬を含有する徐放性製剤」の製造法で示した方法と同様の方法が挙げられる。このようにして得られたマイクロカプセルは遠心分離または濾過して分取した後、マイクロカプセルの表面に付着しているAII拮抗作用を有する化合物、併用薬物、薬物保持物質、乳化剤などを蒸留水で数回繰り返し洗浄し、再び蒸留水などに分散して凍結乾燥する。製造工程中、粒子同士の凝集を防ぐために凝集防止剤を加えてもよい。該凝集防止剤としては、上記「AII拮抗薬を含有する徐放性製剤」の製造法で例示したのと同様のものが挙げられる。また、上記「AII拮抗薬を含有する徐放性製剤」の製造法で例示したのと同様に、凍結乾燥後、必要であれば、減圧下マイクロカプセル同士が融着しない条件内で加温してマイクロカプセル中の水分および有機溶媒の除去を行ってもよい。

【0062】(ii) W/O/W法

AIⅠ拮抗作用を有する化合物と併用薬物の水相および油相への溶解性を勘案してW/O/W法をもちいることができる。すなわち、含有される複数の化合物を同一の相に溶解してマイクロカプセルを調製することができるが、それらは必ずしも同一の相に溶解させていなくてもよく、別個の相に溶解してマイクロカプセルを調製することもできる。AIⅠ拮抗作用を有する化合物および併用薬物を水に溶解し、これに必要であれば、多価金属化合物（例えば、酢酸亜鉛）、塩基性アミノ酸（例えば、アルギニン、ヒスチジン、リジン）、ゼラチン、寒天あるいはポリビニルアルコールなどの薬物保持物質を加えて溶解し、内水相とする。内水相におけるAIⅠ拮抗作用を有する化合物および併用薬物の濃度は、一般的には約0.1～80重量%、より好ましくは約1～70重量%、特に好ましくは約2～60重量%から選ばれる。内水相には、薬物の安定性、溶解性を保つため上記「AIⅠ拮抗薬を含有する徐放性製剤」に示したのと同様のpH調整剤を添加してもよい。このようにして得られた内水相を、場合によっては、多価金属を含んでいてもよい生体内分解性ポリマーの有機溶媒溶液（油相）中に加え、この混合物をホモジナイザーまたは超音波等の公知の方法で乳化し、W/Oエマルションを形成させる。上記した該有機溶媒としては、上記「AIⅠ拮抗薬を含有する徐放性製剤」の製造法で例示したのと同様のものが挙げられる。生体内分解性ポリマーの有機溶媒溶液中の濃度は生体内分解性ポリマーの分子量、有機溶媒の種類によって異なるが、例えば、ジクロロメタンを有機溶媒として用いた場合、一般的には約0.5～約70重量%、より好ましくは約1～約60重量%、特に好ましくは約2～約50重量%から選ばれる。次いで、得られたAIⅠ拮抗作用を有する化合物、併用薬物および生体内分解性ポリマーを含有するW/Oエマルションを水相（外水相）中に加え、W（内水相）/O（油相）/W（外水相）エマルションを形成させた後、油相中の溶媒を蒸発させ、マイクロカプセルを調製する。この際の外水相体積は一般的には油相体積の約1倍～約10,000倍、より好ましくは約5倍～約5,000倍、特に好ましくは約10倍～約2,000倍から選ばれる。上記の外水相中に加えてもよい乳化剤や浸透圧調節剤、およびその後の調製法は前記（I）（i）項に記載と同様である。

【0063】（II）相分離法

本法によってマイクロカプセルを製造する場合には、前記（I）の水中乾燥法に記載したAIⅠ拮抗作用を有する化合物、併用薬物あるいはさらに多価金属化合物、「水に難溶性の多価金属化合物を水処理して得られる成分」、さらに所望により水を含む生体内分解性ポリマーの有機溶媒溶液にコアセルベーション剤を撹拌下徐々に加えてマイクロカプセルを析出、固化させる。該コアセルベーション剤は油相体積の約0.01～1,000倍、好ましくは約0.05～500倍、特に好ましくは

約0.1～200倍から選ばれる。コアセルベーション剤としては、有機溶媒と混和する高分子系、鉱物油系または植物油系の化合物等でAIⅠ拮抗作用を有する化合物および併用薬物と生体内分解性ポリマー三者を溶解しないものであれば特に限定はされない。具体的には、例えば、シリコン油、ゴマ油、大豆油、コーン油、綿実油、ココナッツ油、アマニ油、鉱物油、n-ヘキサン、n-ヘプタンなどが用いられる。これらは2種類以上混合して使用してもよい。このようにして得られたマイクロカプセルを分取した後、ヘプタン等で繰り返し洗浄してAIⅠ拮抗作用を有する化合物、併用薬物および生体内分解性ポリマー以外のコアセルベーション剤等を除去し、減圧乾燥する。もしくは、前記（I）（i）の水中乾燥法で記載と同様の方法で洗浄を行った後に凍結乾燥、さらには加温乾燥する。

【0064】（III）噴霧乾燥法

本法によってマイクロカプセルを製造する場合には、前記（I）の水中乾燥法に記載したAIⅠ拮抗作用を有する化合物、併用薬物、あるいはさらに多価金属化合物、「水に難溶性の多価金属化合物を水処理して得られる成分」、さらに所望により水を含む生体内分解性ポリマーの有機溶媒溶液をノズルを用いてスプレードライヤー（噴霧乾燥器）の乾燥室内に噴霧し、極めて短時間内に微粒化液滴内の有機溶媒を揮発させ、マイクロカプセルを調製する。該ノズルとしては、例えば、二流体ノズル型、圧力ノズル型、回転ディスク型等がある。この後、必要であれば、前記（I）の水中乾燥法で記載と同様の方法で洗浄を行った後に凍結乾燥、さらには加温乾燥してもよい。上述のマイクロカプセル以外の剤形としてマイクロカプセルの製造法（I）の水中乾燥法に記載したAIⅠ拮抗作用を有する化合物、併用薬物、あるいはさらに多価金属化合物、「水に難溶性の多価金属化合物を水処理して得られる成分」、さらに所望により水を含む生体内分解性ポリマーの有機溶媒溶液を、例えば、ロータリーエヴァポレーターなどを用いて真空度を調節しながら有機溶媒および水を蒸発させて乾固した後、ジェットミルなどで粉碎して微粉末としてもよい。さらには、粉碎した微粉末をマイクロカプセルの製造法（I）の水中乾燥法で記載したのと同様の方法で洗浄を行った後に凍結乾燥、さらには加温乾燥してもよい。ここで得られるマイクロカプセルまたは微粉末では、使用する生体内分解性ポリマーの分解速度あるいは添加した多価金属化合物の種類や量に対応して薬物放出が制御できる。AIⅠ拮抗薬および併用薬物を含有する徐放性製剤は、そのまま、またはこれらを原料物質として種々の剤形に製剤化し、筋肉内、皮下、臓器などへの注射剤または埋め込み剤、鼻腔、直腸、子宮などへの経粘膜剤、経口剤（例、カプセル剤（例、硬カプセル剤、軟カプセル剤等）、顆粒剤、散剤等の固形製剤、シロップ剤、乳剤、懸濁剤等の液剤等）などとして投与することができる。また、針

なし注射器によっても投与することができる。例えば、AII拮抗薬および併用薬物を含有する徐放性製剤を注射剤とするには、これらを分散剤（例、ツイーン（Tween）80、HCO-60等の界面活性剤、ヒアルロン酸ナトリウム、カルボキシメチルセルロース、アルギン酸ナトリウム等の多糖類など）、保存剤（例、メチルパラベン、プロピルパラベンなど）、等張化剤（例、塩化ナトリウム、マンニトール、ソルビトール、ブドウ糖、プロリンなど）等と共に水性懸濁剤とするか、ゴマ油、コーン油などの植物油と共に分散して油性懸濁剤として実際に使用できる徐放性注射剤とすることができる。AII拮抗薬および併用薬物を含有する徐放性製剤の粒子径は、懸濁注射剤として使用する場合には、その分散度、通針性を満足する範囲であればよく、例えば、平均粒子径として約0.1~300 μ m、好ましくは約0.5~150 μ mの範囲、さらに好ましくは約1から100 μ mの範囲である。AII拮抗薬および併用薬物を含有する徐放性製剤を無菌製剤にするには、製造全工程を無菌にする方法、ガンマ線で滅菌する方法、防腐剤を添加する方法等が挙げられるが、特に限定されない。

【0065】徐放性製剤中に含まれるAII拮抗薬の放出期間と併用薬物の放出期間は同じ期間に調整されてもよいが異なってもよく、症状に応じて適宜調節可能なため特に限定されない。

【0066】AII拮抗薬と併用薬物を含有する徐放性製剤は、低毒性であるので、哺乳動物（例、ヒト、牛、豚、犬、ネコ、マウス、ラット、ウサギ等）に対して安全な医薬などとして用いることができる。AII拮抗薬と併用薬物を含有する徐放性製剤の投与量は、主薬であるAII拮抗作用を有する化合物および併用薬物の種類の放出の持続時間、対象疾病、対象動物などによって種々異なるが、AII拮抗作用を有する化合物および併用薬物の有効量であればよい。AII拮抗作用を有する化合物の1回当たりの投与量としては、例えば、徐放性製剤が1か月製剤である場合、好ましくは、成人1人当たり約0.01mg~200mg/kg体重の範囲、さらに好ましくは約0.05mg~150mg/kg体重の範囲から適宜選ぶことができる。併用薬物の1回当たりの投与量としては、例えば、徐放性製剤が1か月製剤である場合、好ましくは、成人1人当たり約0.05mg~200mg/kg体重の範囲から適宜選ぶことができる。1回当たりのAII拮抗薬および併用薬物を含有する徐放性製剤の投与量は、成人1人当たり好ましくは、約0.05mg~50mg/kg体重の範囲、さらに好ましくは約0.1mg~30mg/kg体重の範囲から適宜選ぶことができる。投与回数は、数日に1回、数週間に1回、1か月に1回、または数か月（例、3か月、4か月、6か月など）に1回等、AII拮抗作用を有する化合物と併用薬物の種類と含量、剤形、AII拮抗作用を有する化合物と併用薬物の放出の

持続時間、対象疾病、対象動物などによって適宜選ぶことができる。

【0067】本発明の徐放性医薬は、寝たきり、痴呆症、咽喉・食道疾患、消化器疾患、摂食・嚥下障害患者、手術時などの内服薬での治療が困難または不可能な患者にも有利に用いることができる。

【0068】本発明の徐放性医薬は、動物とりわけ哺乳動物（例、ヒト、イヌ、ウサギ、ラット、マウスなど）の例えばアンギオテンシンII介在性諸疾患または該諸疾患との合併症の予防または治療剤などとして用いられる。生理活性化合物としてのアンギオテンシンII拮抗作用を有する化合物の対象となる疾患としては、アンギオテンシンII受容体を介して発現する血管の収縮および増殖や臓器障害により、アンギオテンシンIIの存在により、あるいはアンギオテンシンIIが存在すると誘発される因子により、発症または発症が促進する疾患などが挙げられる。斯かるアンギオテンシンII介在性諸疾患または該諸疾患との合併症としては、高血圧症、血圧日内変動異常、心疾患（心肥大、急性心不全およびうつ血性を含む慢性心不全、心筋症、狭心症、心筋炎、不整脈、頻脈、心筋梗塞など）、脳血管障害（無症候性脳血管障害、一過性脳虚血発作、脳卒中、脳血管性痴呆、高血圧性脳症など）、脳浮腫、脳循環障害、脳血管障害の再発および後遺症（神経症候、精神症候、自覚症状、日常生活動作障害など）、虚血性末梢循環障害、心筋虚血、静脈機能不全、心筋梗塞後の心不全進行、糖尿病、糖尿病性合併症（糖尿病性網膜症、糖尿病性腎症、糖尿病性神経障害など）、腎疾患（腎炎、糸球体腎炎、糸球体硬化症、腎不全、血栓性微小血管症、透析の合併症、放射線照射による腎症を含む臓器障害など）、アテローム性を含む動脈硬化症（動脈瘤、冠動脈硬化症、脳動脈硬化症、末梢動脈硬化症など）、血管肥厚、インターベンション（経皮的冠動脈形成術、ステント留置、冠動脈内視鏡、血管内超音波、冠注血栓溶解療法など）後の血管肥厚または閉塞および臓器障害、バイパス手術後の血管再閉塞・再狭窄、移植後の赤血球増加症・高血圧・臓器障害・血管肥厚、移植後の拒絶反応、眼疾患（緑内障、高眼圧症など）、血栓症、多臓器不全、内皮機能障害、高血圧性耳鳴り、その他の循環器系疾患（深部静脈血栓症、閉塞性末梢循環障害、閉塞性動脈硬化症、閉塞性血栓性血管炎、虚血性脳循環障害、レイノー病、バージャー病など）、代謝・栄養障害（肥満症、高脂血症、高コレステロール血症、糖尿病、耐糖能異常、高尿酸血症、高カリウム血症、高ナトリウム血症など）、神経変性疾患（アルツハイマー病、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症、エイズ脳症など）、中枢神経障害（脳出血および脳梗塞等の障害およびその後遺症・合併症、頭部外傷、脊椎損傷、脳浮腫、知覚機能障害、知覚機能異常、自律神経機能障害、自律神経機能異常、多発性硬化症など）、痴呆症、記憶障害、意識障害、健忘症、不安症

状、緊張症状、不快精神状態、精神疾患（うつ病、てんかん、アルコール依存症など）、炎症性疾患（網膜炎、腎症、神経障害、大血管障害等の糖尿病性合併症；慢性関節リウマチ、変形性関節炎、リウマチ様脊髄炎、骨膜炎等の関節炎；手術・外傷後の炎症；腫脹の緩解；咽頭炎；膀胱炎；肺炎；アトピー性皮膚炎；クローン病、潰瘍性大腸炎等の炎症性腸疾患；髄膜炎；炎症性眼疾患；肺炎、珪肺、肺サルコイドーシス、肺結核等の炎症性肺疾患など）、アレルギー疾患（アレルギー性鼻炎、結膜炎、消化管アレルギー、花粉症、アナフィラキシーなど）、慢性閉塞性肺疾患、間質性肺炎、カリニ肺炎、膠原病（例、全身性エリテマトーデス、強皮症、多発動脈炎等）、肝臓疾患（慢性を含む肝炎、肝硬変など）、門脈圧亢進症、消化器疾患（胃炎、胃潰瘍、胃癌、胃手術後障害、消化不良、食道潰瘍、脾炎、大腸ポリープ、胆石症、痔疾患など）、血液・造血器疾患（赤血球増加症、血管性紫斑病、自己免疫性溶血性貧血、播種性血管内凝固症候群、多発性骨髄症など）、骨疾患（例、骨折、再骨折、骨粗鬆症、骨軟化症、骨ペーチェット病、硬直性脊髄炎、慢性関節リウマチ、変形性膝関節炎およびそれらの類似疾患における関節組織の破壊など）、固形腫瘍、腫瘍（悪性黒色腫、悪性リンパ腫、消化器（例、胃、腸など）癌など）、癌およびそれに伴う悪液質、癌の転移、内分泌疾患（アジソン病、クッシング症候群、褐色細胞腫、原発性アルドステロン症など）、クロイツフェルトーヤコブ病、泌尿器・男性性器疾患（膀胱炎、前立腺肥大症、前立腺癌、性感染症など）、婦人科疾患（更年期障害、妊娠中毒、子宮内膜症、子宮筋腫、卵巣疾患、乳腺疾患、性感染症など）、頻尿、環境・職業性因子による疾患（放射線障害、紫外線・赤外線・レーザー光線による障害、高山病など）、呼吸器疾患（かぜ症候群、肺炎、喘息、肺高血圧症、肺血栓・肺塞栓など）、感染症（サイトメガルウイルス、インフルエンザウイルス、ヘルペスウイルス等のウイルス感染症、リケッチア感染症、細菌感染症など）、毒血症（敗血症、敗血症性ショック、内毒素性ショック、グラム陰性敗血症、トキシシンショック症候群など）、耳鼻咽喉疾患（メヌエル症候群、耳鳴り、味覚障害、めまい、平衡障害、嚥下障害など）、皮膚疾患（ケロイド、血管腫、乾癬など）、透析低血圧、重症筋無力症、慢性疲労症候群などの全身疾患が挙げられる。なかでも、循環器系疾患の予防または治療剤、臓器保護剤として好ましく用いられるが、ここで言う循環器系疾患には、循環器系の障害に起因する中枢神経系疾患なども含まれる。循環器系疾患のなかでも、動脈硬化症、高脂血症などの予防または治療に、本発明の徐放性医薬を用いるのが好ましく、とりわけ、動脈硬化症の予防または治療に用いるのが好ましい。さらに、コレステロール低下に使用する治療方法にも、本発明の徐放性医薬を用いることもできる。本発明の徐放性医薬は、糖尿病性、肥満性、高脂血性、本態

性、血栓性などの高血圧症を合併症とする疾患や高血圧症を伴う更年期障害や癌の予防または治療に顕著な効果を奏し、とりわけ、高血圧症を合併症とする糖尿病、高脂血症、動脈硬化症の予防または治療に好ましく用いられる。本発明の徐放性医薬は、AII拮抗薬の直接的な対象となるアンギオテンシンII介在性諸疾患または該諸疾患との合併症に加え、併用される高血圧治療薬、血糖降下薬、高脂血症治療薬、抗血栓薬、更年期障害治療薬、抗癌薬の対象疾患の予防・治療にも有用である。併用薬物としての高血圧治療薬の対象となる疾患としては、高血圧症、血圧日内変動異常、高血圧性脳症、高血圧性耳鳴りなどが挙げられる。併用薬物としての血糖降下薬の対象となる疾患としては、糖尿病、糖尿病性合併症（糖尿病性網膜炎、糖尿病性腎症、糖尿病性神経障害など）などが挙げられる。併用薬物としての高脂血症治療薬の対象となる疾患としては、肥満症、高脂血症、高コレステロール血症などが挙げられる。併用薬物としての抗血栓薬の対象となる疾患としては、血栓症、心疾患（心肥大、急性心不全およびうつ血性を含む慢性心不全、心筋症、狭心症、心筋炎、不整脈、頻脈、心筋梗塞など）、脳血管障害（無症候性脳血管障害、一過性脳虚血発作、脳卒中、脳血管性痴呆、高血圧性脳症など）、脳循環障害、虚血性末梢循環障害、心筋虚血、静脈機能不全、その他の循環器系疾患（深部静脈血栓症、閉塞性末梢循環障害、閉塞性動脈硬化症、閉塞性血栓性血管炎、虚血性脳循環障害、レイノー病、バージャー病など）などが挙げられる。併用薬物としての更年期障害治療薬の対象となる疾患としては、更年期障害などが挙げられる。併用薬物としての抗癌薬の対象となる疾患としては、乳癌、子宮癌、食道癌、胃癌、大腸癌、肺癌、前立腺癌、卵巣癌、精巣癌、肝臓癌、腎臓癌、すい臓癌、白血病、皮膚癌、悪性黒色腫、悪性リンパ腫などが挙げられる。斯かる対象疾患は、高血圧症、心不全などの上記アンギオテンシンII介在性諸疾患と因果関係を有せず、独立して併発しているものであってよい。

【0069】本発明の徐放性医薬は、上記したような各種態様の徐放性製剤をそのまま、またはそれら徐放性製剤を用いて、例えば、顆粒剤、散剤、粉剤、錠剤、カプセル剤、シロップ剤、乳剤、坐剤（例、直腸坐剤、膣坐剤など）、注射剤（例、皮下注射剤、静脈内注射剤、筋肉注射剤、腹腔内注射剤など）、点滴剤、外用剤（例、経鼻投与製剤、経皮製剤、軟膏剤など）、エマルジョン剤、エリキシル剤、懸濁剤、溶液剤などにさらに製剤化して、経口または非経口的に投与することができ、これらの製剤は、製剤化工程において一般に用いる自体公知の方法に従って製剤化することができる。本明細書において、非経口とは、皮下注射、静脈内注射、筋肉内注射、腹腔内注射あるいは点滴法などをも含むものである。本発明の徐放性医薬は特に注射用製剤に製剤化するのが好ましい。

【0070】注射用調剤、例えば、無菌注射用水性懸濁物あるいは油性懸濁物は、適当な分散化剤または湿化剤および懸濁化剤を用いて当該分野で知られた方法で調製される。その無菌注射用調剤は、また、例えば水溶液などの非毒性の非経口投与することのできる希釈剤あるいは溶剤中の無菌の注射のできる溶液または懸濁液であってよい。使用することのできるベヒクルあるいは溶剤として許されるものとしては、水、リンゲル液、等張食塩液などがあげられる。さらに、通常溶剤または懸濁化溶媒として無菌の不揮発性油も用いられる。このためには、いかなる不揮発性油も脂肪酸も使用でき、天然あるいは合成あるいは半合成の脂肪性油又は脂肪酸、そして天然あるいは合成あるいは半合成のモノあるいはジあるいはトリグリセリド類も含められる。さらに、保存剤、等張形化剤、溶解補助剤、安定剤、無痛化剤などの添加物を適宜用いてもよい。直腸投与用の坐剤は、その薬物と適当な非刺激性の補形剤、例えば、ココアバターやポリエチレングリコール類といった常温では固体であるが腸管の温度では液体で、直腸内で融解し、薬物を放出するものなどと混合して製造されることができる。

【0071】経口投与用の固形投与剤型としては、粉剤、顆粒剤、錠剤、ピル剤、カプセル剤などの上記したものがあげられる。そのような剤型において、有効成分は、少なくとも一つの添加物、例えば、ショ糖、乳糖、セルロース糖、マニトール、マルチトール、デキストラン、デンプン類、寒天、アルギネート類、キチン類、キトサン類、ペクチン類、トラガントガム類、アラビアゴム類、ゼラチン類、コラーゲン類、カゼイン、アルブミン、合成又は半合成のポリマー類又はグリセリド類と混合することができる。そのような剤型物はまた、通常の如く、さらなる添加物を含むことができ、例えば不活性希釈剤、マグネシウムステアレートなどの滑沢剤、パラベン類、ソルビン酸などの保存剤、アスコルビン酸、 α -トコフェロール、システインなどの抗酸化剤、賦形剤、崩壊剤、結合化剤、増粘剤、緩衝化剤、甘味付与剤、フレーバー付与剤、パーフェューム剤、コーティング剤などが挙げられる。錠剤及びピル剤はさらにエンテリックコーティングされて製造されることもできる。経口投与用の液剤は、医薬として許容されるエマルジョン剤、シロップ剤、エリキシル剤、懸濁剤、溶液剤などがあげられ、それらは当該分野で普通用いられる不活性希釈剤、例えば水を含んでいてよい。

【0072】本発明の徐放性医薬の投与量は、個々の薬物の最少推奨臨床投与量を基準とし、投与対象、投与対象の年齢および体重、症状、投与時間、投与方法、剤型、薬物の組み合わせなどにより、適宜選択することができる。ある特定の患者の投与量は、年齢、体重、一般的健康状態、性別、食事、投与時間、投与方法、排泄速度、薬物の組み合わせ、患者のその時に治療を行っている病状の程度に応じ、それらあるいはその他の要因を考

慮して決められる。典型的には、AII拮抗薬と、高血圧治療薬、血糖降下薬、高脂血症治療薬、抗血栓薬、更年期障害治療薬および抗癌薬の少なくとも一種とを組み合わせる場合、個々の一日投与量は、それらが単独で投与される場合の実態に関して最少推奨臨床投与量の約1/50以上最大推奨レベル以下（好ましくは最少推奨臨床投与量以下、さらに好ましくは最少推奨臨床投与量1/2以下）の範囲である。用量範囲は一日投与量を分割するために必要な単位ベースで調節できるが、前記のように用量は疾患の性質及び程度、患者の年齢、体重、一般的健康状態、性別、食事、投与時間、投与方法、排泄速度、薬物の組み合わせ、それらあるいはその他の要因を考慮して決められる。本発明の予防または治療剤において、その単位用量は1日～数ヶ月に1回または2回投与される。

【0073】尚、上記AII拮抗作用を有する化合物は安全性が高く、投与直後に血中濃度が上昇しても、血圧が下がり過ぎることはない。AII拮抗薬を組み合わせる本発明の徐放性医薬は上記の各種疾患の治療剤などとして使用することが可能であり、一定の血液中濃度を昼夜問わず、維持することが可能なため、経口剤で投与する場合に比較して投与量・回数の低減が可能であり、しかも血中薬物濃度の変動が少なく、服用の中断などによる病状の変化が起きないため、治療効果がより明確になることが期待される。安全性に関しては、通常の使用状況では上記の理由により過降圧等の危険は内服等に比べ少ないが、交通事故などの大量の体液喪失を伴う事態の発生などで過降圧を生じた場合でも、アンギオテンシンIIのみならず救急医療現場で通常使用される薬剤（カテコールアミン製剤など）の静脈内投与により即座に昇圧が可能であり、さらには低血圧治療薬の経口投与によっても持続的な昇圧が可能のため、緊急時の急性対応のみならず長期の対処も可能である。本発明の徐放性医薬はアンギオテンシンII拮抗作用を有する化合物を有しており、長期的にアンギオテンシンIIの作用を抑制することにより、成人病や老化などに伴うさまざまな疾患の原因となる生体機能および生理作用の障害または異常を改善または亢進を抑制し、これらに起因する疾患または病態の一次および二次予防または進展を抑制できる。このような生体機能および生理作用の障害または異常としては、例えば、脳循環・腎循環自動調節能の障害または異常、循環障害（末梢、脳、微小循環など）、脳血液関門の障害、インスリン感受性の低下、食塩感受性、凝固・線溶系異常、血液・血球成分の性状異常（血小板凝集能亢進、赤血球変形能の異常、白血球粘着能の亢進、血液粘度の上昇など）、増殖因子やサイトカイン（PDGF, VEGF, FGF, インターローキン、TNF- α , MCP-1 など）の産生および作用亢進、炎症系細胞の産生および浸潤亢進、フリーラジカルの産生亢進、脂肪沈着促進、内皮機能障害、内皮、細胞および臓器障害、浮腫、平滑筋など

の細胞の形態変化（増殖型などへの形態変化）、血管作動性物質や血栓誘発物質（エンドセリン、トロンボキサン_{A2} など）の産生および機能亢進、血管などの異常収縮、耐糖能異常、代謝異常（血清脂質異常、血糖異常など）、細胞などの異常増殖、血管新生（粥状動脈硬化巣外膜の異常毛細血管網形成における異常な脈管形成を含む）などが挙げられ、なかでも、種々の疾患に伴う臓器障害（例、脳血管障害およびそれに伴う臓器障害、循環器疾患に伴う臓器障害、糖尿病に伴う臓器障害、インターベーション後の臓器障害など）の一次および二次予防・治療剤として、有利に用いることができる。さらに、門脈圧亢進症予防・治療剤として有利に使用することが可能である。食道静脈瘤破裂は夜間に多発する（Hepatology 1994;19:595-601）ことが知られており、本剤では、一定の血液中濃度を昼夜問わず維持することが可能なため、経口剤で投与する場合に比較して、投与量・回数の低減が可能であるばかりでなく、血中薬物濃度の変動が少ないことから安定した門脈圧の低下が期待できる。以上の本剤の特長は食道や胃の静脈瘤破裂の予防薬としての有用性を示すものである。また、服用の中断などによる病状の変化が起きないため、治療効果がより明確になることも期待される。さらに、生理活性化合物としてのアンギオテンシンII拮抗作用を有する化合物（特に、カンデサルタン シレキセチル、カンデサルタンなど）は、HGF（Hepatocyte Growth Factor：肝細胞増殖因子）産生促進に有効であることが期待され、肝再生および肝機能回復への寄与が期待できる。また、生理活性化合物としてのアンギオテンシンII拮抗作用を有する化合物（特に、カンデサルタン シレキセチル、カンデサルタンなど）の血液中濃度を、昼夜問わず一定に維持することにより、脳梗塞等の脳血管障害の予防・治療効果がより明確になることも期待される。患者の治療方法としては、アンギオテンシンII拮抗剤の経口投与剤を一定期間投与し、該患者の反応性を確認してから本発明の徐放性製剤を投与することも考えられる。経口投与されるアンギオテンシンII拮抗剤と徐放性製剤に含有されるアンギオテンシンII拮抗剤は同じものであっても別なものであってもよい。また、アンギオテンシンII拮抗剤以外の降圧剤（カルシウム拮抗剤、利尿剤、ベータ遮断薬など）を予め経口投与しておいて、患者の反応性を確認してから本発明の徐放性製剤を投与してもよい。また、本発明の徐放性製剤と通常アンギオテンシンII拮抗剤と併用される利尿降圧剤（経口剤）を併用してもよい。また、その他の脂質低下薬またはコレステロール低下薬、HMG-CoA還元酵素（3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase）阻害薬、インシュリン感受性改善薬、骨疾患治療薬、心筋保護薬、冠動脈疾患治療薬、他の高血圧治療薬、慢性心不全治療薬、糖尿病治療薬、肝臓疾患治療薬、胃・十二指腸潰瘍治療薬治療薬、胆道疾患治療薬、甲状腺機能低下治療薬、ネフローゼ症

候群治療薬、慢性腎不全治療薬、婦人科疾患治療薬、泌尿器・男性性器疾患治療薬または感染症治療薬を含む他の医薬成分（但し、本発明の徐放性製剤中に含まれる生理活性化合物は除く。）と共に使用されてもよく、この場合、これらの化合物は経口製剤として投与されてもよく、また必要により直腸製剤として坐薬の形態で投与されてもよい。この場合の可能な組み合わせ成分は、例えばフィブレート類〔例、クロフィブレート、ベンザフィブレート、ジェムフィブログル等〕、ニコチン酸、その誘導体および類縁体〔例、アシビモックスおよびプロブコール〕、胆汁酸結合樹脂〔例、コレステラミン、コレステボール等〕、コレステロール吸収を抑制する化合物〔例、シトステロールやネオマイシン等〕、スクアレンエポキシダーゼ阻害薬〔例、NB-598および類縁化合物等〕が挙げられる。更に別の可能な組み合わせ成分は、オキシドスクアレンーラノステロールサイクラゼ、例えばデカリン誘導体、アザデカリン誘導体およびインダン誘導体である。また、以下の各種治療薬（但し、本発明の徐放性製剤中に含まれる生理活性化合物は除く。）との組み合わせも可能である。

高血圧治療薬：利尿薬〔例、フロセミド（ラシックス）、フメタニド（ルネトロン）、アゾセミド（ダイアート）〕、降圧薬〔例、ACE阻害薬、（マレイン酸エナラプリル（レニベース）など）及びCa拮抗薬（マニジピン、アムロジピンなど）、 α または β 受容体遮断薬など〕など

慢性心不全治療薬：強心薬〔例、強心配糖体（ジゴキシンなど）、 β 受容体刺激薬（デノバミンおよびドブタミンなどのカテコラミン製剤）およびPDE阻害薬など〕、利尿薬〔例、フロセミド（ラシックス）、スピロノラクトン（アルダクトン）など〕、ACE阻害薬、〔例、マレイン酸エナラプリル（レニベース）など〕、Ca拮抗薬〔例、アムロジピンなど〕および β 受容体遮断薬など

抗不整脈薬：ジソピラミド、リドカイン、硫酸キニジン、酢酸フレカイニド、塩酸メキシレチン、塩酸アミオダロン、および β 遮断薬、Ca拮抗薬など

骨疾患治療薬：カルシウム製剤（例、炭酸カルシウム等）、カルシトニン製剤、活性型ビタミンD₃製剤（例、アルファカルシドール（アルファロールなど）、カルシトリオール（ロカルトロール）等）、性ホルモン類（例、エストロゲン、エストランジオール等）、ホルモン製剤〔例、結合型エストロゲン（プレマリン）など〕、イブリフラボン製剤（オステンなど）、ビタミンK₂、ビタミンK₂製剤〔例、メナテトレノン（グラケール）など〕、ビスホスホン酸系製剤（エチドロネートなど）、プロスタグランジンE₂、フッ素化合物（例、フッ化ナトリウム等）、骨形成タンパク（BMP）、線維芽細胞増殖因子（FGF）、血小板由来増殖因子（PDGF）、トランスフォーミング成長因子（TGF- β ）

β)、インスリン様成長因子-1及び2 (IGF-1, -2)、副甲状腺ホルモン (PTH)、ヨーロッパ出願公開EP-A1-376197号公報, EP-A1-460488号公報およびEP-A1-719782号公報記載の化合物 (例、(2R,4S)-(-)-N-[4-(diethoxyphosphorylmethyl)phenyl]-1,2,4,5-tetrahydro-4-methyl-7,8-methylenedioxy-5-oxo-3-benzothiepin-2-carboxamide等) など;

糖尿病治療薬: アクトス、ロジグリタゾン、キネダック、ベンフィル、ヒューマリン、オイグルコン、グリミクロン、ダオニール、ノボリン、モノタード、インシュリン類、グルコバイ、ジメリン、ラスチノン、バシルコン、デアメルンS、イスジリン類など;

肝臓疾患治療薬: グリチルリチン製剤 [例、強力ミノファゲン等]、肝水解物、SH化合物 [例、グルタチオン等]、特殊アミノ酸製剤 [例、アミノレバン等]、リン脂質 [例、ポリエノスファチジルコリン等]、ビタミン類 [例、ビタミンB1, B2, B6, B12, C等]、副腎皮質ホルモン [例、デキサメタゾン、ベタメタゾン等]、インターフェロン [例、インターフェロン α 、 β 等]、肝生脳症治療薬 [例、ラクツロース等]、食道、胃静脈瘤破裂時に用いられる止血剤 [例、バソプレッシン、ソマトスタチン等] など;

胃・十二指腸潰瘍治療薬: 制酸剤 [例、ヒスタミンH₂拮抗薬 (シメチジン等)、プロトンポンプ阻害薬 (ランソプラゾール等) など];

胆道疾患治療薬: 催胆薬 [例、デヒドロコール酸等]、排胆剤 [例、硫酸マグネシウム等] など;

甲状腺機能低下症治療薬: 乾燥甲状腺 (チレオイド)、レボチロキシンナトリウム (チラーゼンS)、リオチロニジンナトリウム (サイロニン、チロミン) など;

ネフローゼ症候群治療薬: 通常、第一選択として採用されるステロイド療法には、プレドニゾロン (プレドニン)、コハク酸プレドニゾロンナトリウム (プレドニン)、コハク酸メチルプレドニゾロンナトリウム (ソル・メドロール)、ベタメタゾン (リンデロン) 等が用いられる。又抗凝固療法にはジビリダモール (ベルサンチン)、塩酸ジラゼブ (コメリアン)、チクロピジン、クロピドグレル、FXa阻害剤等の抗血小板薬ならびに抗凝固薬が用いられる;

HMG-CoA還元酵素阻害薬: セリバスタチン、アトロバスタチン、プラバスタチン、シンバスタチン、イタバスタチン、ロバスタチン、フルバスタチン、(+)-3R, 5S-7-[4-(4-フルオロフェニル)-6-イソプロピル-2-(N-メチル-N-メタンシルホニルアミノ)ピリミジン-5-イル]-3,5-ジヒドロキシ-6(E)-ヘプテン酸など;

慢性腎不全治療薬: 利尿薬 [例、フロセミド (ラシックス)、ブメタニド (ルネトロン)、アゾセミド (ダイアート)]、降圧薬 (例、ACE阻害薬、(マレイン酸エ

ナラプリル (レニベース)) 及びCa拮抗薬 (マニジピン)、 α 受容体遮断薬などと組み合わせて、投与する際、好ましくは経口投与で使用し得る。

血栓形成予防治療薬: 血液凝固阻止薬 [例、ヘパリンナトリウム、ヘパリンカルシウム、ワルファリンカルシウム (ワーファリン)、血液凝固因子Xa阻害薬ならびに凝固線溶系のバランス是正機能を有する薬剤]、血栓溶解薬 [例、tPA、ウロキナーゼ]、抗血小板薬 [例、アスピリン、スルフィンピラゾロ (アンツールン)、ジビリダモール (ベルサンチン)、チクロピジン (パナルジン)、シロスタゾール (プレタール)、GPIIb/IIIa拮抗薬 (レオプロ)] など

冠血管拡張薬: ニフェジピン、ジルチアゼム、ニコラジル、亜硝酸剤など

心筋保護薬: 心臓ATP-K用開口薬、Na-H交換阻害薬、エンドセリン拮抗薬、ウロテンシン拮抗薬など
抗炎症薬: アスピリン、アセトアミノフェン、非ステロイド抗炎症剤 [例、インドメタシンなど]、ステロイド剤 [例、デキサメタゾンなど] など

20 抗アレルギー薬: 抗ヒスタミン薬 [例、マレイン酸クロルフェニラミンなど]、刺激療法剤 [例、プシラミンなど]、その他塩酸アゼラスチン、セラトロダスト、トラニラスト、オキサトミド、強力ネオミノファゲンシ

ー、トラネキサム酸、フマル酸ケトチフェンなど
抗腫瘍薬: アルキル化剤、代謝拮抗剤、抗腫瘍性抗生物質製剤、抗腫瘍性植物成分製剤およびその他の抗腫瘍薬など

中枢神経系作用薬: 抗不安薬、催眠鎮静薬、麻酔薬、鎮けい薬、自律神経薬、抗パーキンソン薬およびその他の精神神経用薬など

30 婦人科疾患治療薬: [例、更年期障害治療薬 (結合型エストロゲン、エストラジオール、エナント酸テストステロン・吉草酸エストラジオールなど)、乳癌治療薬 (クエン酸タモキシフェンなど)、子宮内膜症・子宮筋腫治療薬 (酢酸リユープロレリン、ダナゾールなど)] など

泌尿器・男性性器疾患治療薬: [例、前立腺肥大症治療薬 (塩酸タムスロシン、塩酸プラゾシン、酢酸クロルマジノンなど)、前立腺がん (酢酸リユープロレリン、酢酸ゴセレリン、酢酸クロルマジノンなど)] など

40 感染症治療薬: [例、抗生物質製剤 (塩酸セファチアム、塩酸セフォゾラン、アンピシリンなど)、化学療法剤 (サルファ剤、合成抗菌剤、抗ウイルス剤など)、生物学的製剤 (ワクチン類、免疫グロブリンなどの血液製剤類) など] など

その他に抗肥満薬 (マジンドールなど)、抗リユーマチ薬など

さらには、生体由来の各種因子またはその遺伝子導入による治療 (例、HGF、VEGF等の血管新生促進因子またはそれらの遺伝子導入による虚血性疾患治療等) などこれらの薬剤と本発明の徐放性製剤とを組み合わせ用いる

場合、各薬物を一つの徐放性製剤に配合してもよい

〔(A) AII拮抗薬を含有する徐放性製剤中に配合する場合、および(B) 高血圧治療薬、血糖降下薬、高脂血症治療薬、抗血栓薬、更年期障害治療薬および抗癌薬から選ばれる一種または二種以上の薬物を含有する徐放性製剤中に配合する場合を含む〕が、上記の薬剤を薬理的に許容されうる担体、賦形剤、結合剤、希釈剤などと混合して製剤化し、本発明の徐放性製剤と別々にあるいは同時に投与することができる。薬物を別々に製剤化した場合、別々に製剤化したものを使用時に希釈剤などを

用いて混合して投与することができるが、別々に製剤化した個々の製剤を、同時に、あるいは時間差をおいて別々に、同一対象に投与してもよい。
【0074】本発明の別の態様として、AII拮抗薬、高血圧治療薬、血糖降下薬および高脂血症治療薬から選ばれる二もしくは三種の薬物を組み合わせる徐放性医薬を提供する。該AII拮抗薬、高血圧治療薬、血糖降下薬、高脂血症治療薬としては上記したものと同様のものを挙げることができる。AII拮抗薬、高血圧治療薬、血糖降下薬および高脂血症治療薬を別々にあるいは同時に、徐放性製剤に製剤化し、医薬組成物として経口的にまたは非経口的に投与することができる。薬物を別々に*

*製剤化した場合、別々に製剤化したものを使用時に希釈剤などを用いて混合して投与することができるが、別々に製剤化した個々の徐放性製剤を、同時に、あるいは時間差をおいて別々に、同一対象に投与してもよい。別々に製剤化したものを使用時に希釈剤などを用いて混合して投与するためのキット製品（例えば、粉末状の個々の薬物を含有するアンプルと2種以上の薬物を用時に混合して溶解するための希釈剤などを含有する注射用キットなど）、別々に製剤化した個々の徐放性製剤を、同時に、あるいは時間差をおいて別々に、同一対象に投与するためのキット製品（例えば、個々の薬物を含有する錠剤を同一または別々の袋に入れ、必要に応じ、薬物を投与する時間の記載欄を設けた、2種以上の錠剤を同時にあるいは時間差をおいて別々に投与するための錠剤用キットなど）なども本発明の医薬に含まれる。かかる徐放性医薬は、上記した「AII拮抗薬を含有する徐放性製剤」、「高血圧治療薬、血糖降下薬、高脂血症治療薬、抗血栓薬、更年期障害治療薬および抗癌薬から選ばれる一種または二種以上の薬物を含有する徐放性製剤」などと同様に製剤化、実施することができる。

【0075】本明細書中で使用される略号の意味は次のとおりである。

略号	名称
N(4H ₂ -furoyl)Gly	: N-テトラヒドロフロイルグリシン残基
NAc	: N-アセチル基
D2NaI	: D-3-(2-ナフチル)アラニン残基
D4ClPhe	: D-3-(4-クロロ)フェニルアラニン残基
D3Pal	: D-3-(3-ピリジル)アラニン残基
NMeTyr	: N-メチルチロシン残基
Aph(Atz)	: N-[5'-(3'-アミノ-1'-H-1',2',4'-トリアゾリル)]フェニルアラニン残基
NMeAph(Atz)	: N-メチル-[5'-(3'-アミノ-1'-H-1',2',4'-トリアゾリル)]フェニルアラニン残基
DLys(Nic)	: D-(ε-N-ニコチノイル)リシン残基
Dcit	: D-シトルリン残基
DLys(AzaglyNic)	: D-(アザグリシルニコチノイル)リシン残基
DLys(AzaglyFur)	: D-(アザグリシルフラニル)リシン残基
DhArg(Et ₂)	: D-(N,N'-ジエチル)ホモアルギニン残基
DAph(Atz)	: D-N-[5'-(3'-アミノ-1'-H-1',2',4'-トリアゾリル)]フェニルアラニン残基
DhCi	: D-ホモシトルリン残基
Lys(Nisp)	: (ε-N-イソプロピル)リシン残基
hArg(Et ₂)	: (N,N'-ジエチル)ホモアルギニン残基
D2NaI	: D-3-(2-ナフチル)アラニン残基
DSer(tBu)	: O-tert-ブチル-D-セリン
Dhis(ImBzl)	: N ^ε -ベンジル-D-ヒスチジン

その他アミノ酸に関し、略号で表示する場合、IUPAC-IUBコミッション・オブ・バイオケミカル・ノーメンクレチャー(Commission on Biochemical Nomenclature) (ヨーロッパ・ジャーナル・オブ・バイオケミスト

リー(European Journal of Biochemistry)第138巻、9~37頁(1984年))による略号または該当分野における慣用略号に基づくものとし、また、アミノ酸に関して光学異性体がありうる場合は、特に明示しなければし

を示すものとする。

【0076】

【発明の実施の形態】以下に、参考例、実施例および実験例を挙げて、本発明をさらに詳しく説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

【実施例】参考例1

2-エトキシ-1-[[2'-(4,5-ジヒドロ-5-オキソ-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ビフェニル-4-イル]メチル]ベンズイミダゾール-7-カルボン酸(以下、化合物Aと略記する) 0.25gと
10 乳酸-グリコール酸共重合体(乳酸/グリコール酸=75/25(モル%)、重量平均分子量10,700、数平均分子量6,100、末端基定量による数平均分子量3,770、和光純薬工業製) 2.25gとをジクロロメタン3.5mlとメタノール1.5mlとの混液に溶解し、予め18℃に調節しておいた0.1%(w/w)ポリビニルアルコール水溶液500ml中に注入し、タービン型ホモミキサーを用い、7,000rpmでO/Wエマルジョンとした。このO/Wエマルジョンを室温で3時間攪拌してジクロロメタンとメタノールを揮散させ、油相を固化させた後、遠心分離機を用いて2,000rpmで捕集
20 した。これを再び蒸留水に分散後、さらに遠心分離を行い、遊離薬物等を洗浄した。捕集されたマイクロカプセルは少量の蒸留水を加えて再分散後、凍結乾燥して粉末として得られた。回収率は69%、マイクロカプセル中への化合物Aの封入率は92%で、マイクロカプセル中の化合物A含量は9.2%であった。

【0077】参考例2

化合物Aの2ナトリウム塩0.25gを0.4mlの蒸留水に溶解した溶液を、乳酸-グリコール酸共重合体(参考例1に同じ) 2.25gをジクロロメタン4mlで溶解した溶液と混合
30 しホモジナイザーで乳化し、W/Oエマルジョンを形成した。次いでこのW/Oエマルジョンを、予め18℃に調節しておいた0.1%(w/w)ポリビニルアルコール水溶液500ml中に注入し、タービン型ホモミキサーを用い、7,000rpmでW/O/Wエマルジョンとした。このW/O/Wエマルジョンを室温で3時間攪拌してジクロロメタンを揮散させ、油相を固化させた後、遠心分離機を用いて2,000rpmで捕集した。これを再び蒸留水に分散後、さらに遠心分離を行い、遊離薬物等を洗浄した。捕集されたマイクロカプセルは少量の蒸留水を加えて再分散後、凍結乾燥して粉末として得られた。回収率は50%、マイクロカプセル中への化合物Aの封入率は37%で、マイクロカプセル中の化合物A含量は3.7%であった。

【0078】参考例3

化合物A 0.4gと乳酸重合体エチルエステル体(乳酸重合体の末端カルボキシ基をエチルエステル化した生体内分解性ポリマー、重量平均分子量10,200、数平均分子量5,680、和光純薬工業製) 1.6gとをジクロロメタン3.5mlとメタノール2.5mlとの混液に溶解し、予め18℃に調節し
50 ておいた5%マンニトール含有0.1%(w/w)ポリビニルアル

コール水溶液800ml中に注入し、タービン型ホモミキサーを用い、7,000rpmでO/Wエマルジョンとした。このO/Wエマルジョンを室温で3時間攪拌してジクロロメタンとメタノールを揮散させ、油相を固化させた後、遠心分離機を用いて2,000rpmで捕集した。これを再び蒸留水に分散後、さらに遠心分離を行い、遊離薬物等を洗浄した。捕集されたマイクロカプセルは少量の蒸留水を加えて再分散後、凍結乾燥して粉末として得られた。回収率は83%、マイクロカプセル中への化合物Aの封入率は86%で、マイクロカプセル中の化合物A含量は17.1%であった。

【0079】参考例4

2-エトキシ-1-[[2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル]メチル]ベンズイミダゾール-7-カルボン酸(以下、化合物Bと略記する) 0.6gと粒径0.02μmの酸化亜鉛0.09gとを乳酸-グリコール酸共重合体(乳酸/グリコール酸75/25(モル%)、重量平均分子量14,000、数平均分子量4,200、末端基定量による数平均分子量4,090、和光純薬工業製) 2.4gをジクロロメタン4.5mlとエタノール1mlとに溶解した溶液に添加し、12時間室温で振とう攪拌して軽度白濁した溶液を得た。この溶液を予め15℃に調節しておいた0.1重量%ポリビニルアルコール水溶液400ml中に注入し、タービン型ホモミキサーを用い、7,000rpmでO/Wエマルジョンとした。このO/Wエマルジョンを室温で3時間攪拌してジクロロメタンとエタノールを揮散させ、油相を固化させた後、遠心分離機を用いて2,000rpmで捕集した。これを再び蒸留水に分散後、さらに遠心分離を行い、遊離薬物等を洗浄した。捕集されたマイクロカプセルは少量のマンニトールを溶解した蒸留水を加えて再分散後、凍結乾燥して粉末として得られた。マイクロカプセル中への化合物Bの封入率は97%で、マイクロカプセル中の化合物B含量は18.8%であった。

【0080】参考例5

酸化亜鉛量を0.057gに変更した以外、参考例1と同様にしてマイクロカプセルを得た。マイクロカプセル中への化合物Bの封入率は97%で、マイクロカプセル中の化合物B含量は19.0%であった。

【0081】参考例6

化合物B量、酸化亜鉛量および乳酸-グリコール酸共重合体量をそれぞれ0.9g、2.1g、0.12gにそれぞれ変更した以外、実施例1と同様にしてマイクロカプセルを得た。マイクロカプセル中への化合物Bの封入率は96%で、マイクロカプセル中の化合物B含量は27.8%であった。

【0082】参考例7

酸化亜鉛量を0.18gに変更した以外、参考例3と同様にしてマイクロカプセルを得た。マイクロカプセル中への化合物Bの封入率は92%で、マイクロカプセル中の化

化合物B含量は26.2%であった。

【0083】参考例8

化合物B 1.8 g と粒径 0.02 μm の酸化亜鉛 0.3 g とを乳酸-グリコール酸共重合体(乳酸/グリコール酸 75/25 (モル%)、重量平均分子量 14,000、数平均分子量 4,200、末端基定量による数平均分子量 4,090、和光純薬工業製) 4.2 g をジクロロメタン 9 ml とエタノール 1.5 ml とに溶解した溶液に添加し、12時間室温で振とう搅拌して軽度白濁した溶液を得た。この溶液を予め15℃に調節しておいた 0.1 重量% ポリビニルアルコール水溶液 800 ml 中に注入し、タービン型ホモミキサーを用い、7,000 rpmでO/Wエマルジョンとした。このO/Wエマルジョンを室温で3時間搅拌してジクロロメタンとエタノールを揮散させ、油相を固化させた後、遠心分離機を用いて2,000 rpmで捕集した。これを再び蒸留水に分散後、さらに遠心分離を行い、遊離薬物等を洗浄した。捕集されたマイクロカプセルは少量のマニトールを溶解した蒸留水を加えて再分散後、凍結乾燥して粉末として得られた。マイクロカプセル中への化合物Bの封入率は94%で、マイクロカプセル中の化合物B含

【0084】参考例9

化合物A 0.3 g と粒径 0.02 μm の酸化亜鉛 0.05 g とを乳酸-グリコール酸共重合体(乳酸/グリコール酸 75/25 (モル%)、重量平均分子量 14,000、数平均分子量 4,200、末端基定量による数平均分子量 4,090、和光純薬工業製) 0.7 g をジクロロメタン 1.5 ml とメタノール 1 ml とに溶解した溶液に添加し、12時間室温で振とう搅拌して軽度白濁した溶液を得た。この溶液を予め15℃に調節しておいた 0.1 重量% ポリビニルアルコール水溶液 300 ml 中に注入し、タービン型ホモミキサーを用い、6,500 rpmでO/Wエマルジョンとした。このO/Wエマルジョンを室温で3時間搅拌してジクロロメタンとメタノールを揮散させ、油相を固化させた後、遠心分離機を用いて2,000 rpmで捕集した。これを再び蒸留水に分散後、さらに遠心分離を行い、遊離薬物等を洗浄した。捕集されたマイクロカプセルは少量のマニトールを溶解した蒸留水を加えて再分散後、凍結乾燥して粉末として得られた。マイクロカプセル中への化合物Aの封入率は91%で、マイクロカプセル中の化合物A含量は25.9%であった。

【0085】参考例10

化合物B 1 g と粒径 0.02 μm の酸化亜鉛 0.18 g とを乳酸-グリコール酸共重合体(乳酸/グリコール酸 75/25 (モル%)、重量平均分子量 14,000、数平均分子量 4,200、末端基定量による数平均分子量 4,090、和光純薬工業製) 1.8g をジクロロメタン 5 ml に溶解した溶液に添加し、小型ホモジナイザーで 60秒間乳化混合して白濁した分散液を得た。この分散液を予め15℃に調節しておいた0.1 重量% ポリビニルアルコール水溶液 400

ml 中に注入し、タービン型ホモミキサーを用い、8,000 rpmでO/Wエマルジョンとした。このO/Wエマルジョンを室温で3時間搅拌してジクロロメタンを揮散させ、油相を固化させた後、遠心分離機を用いて2,000 rpmで捕集した。これを再び蒸留水に分散後、さらに遠心分離を行い、遊離薬物等を洗浄した。捕集されたマイクロカプセルは少量のマニトールを溶解した蒸留水を加えて再分散後、凍結乾燥して粉末として得られた。マイクロカプセル中への化合物Bの封入率は96%で、マイクロカプセル中の化合物B含量は32.0%であった。

【0086】参考例11

0.8 ml のエタノールをジクロロメタンに添加し、12時間室温で振とう搅拌して得た軽度白濁した溶液を用いた以外実施例7と同様にしてマイクロカプセルを得た。マイクロカプセル中への化合物Bの封入率は95%で、マイクロカプセル中の化合物B含量は32.0%であった。

【0087】参考例12

1- (シクロヘキシルオキシカルボニルオキシ) エチル 2-エトキシ-1- [[2'- (1H-テトラゾール-5-イル) ビフェニル-4-イル] メチル] ベンズイミダゾール-7-カルボキシラート (以下、化合物Cと略記する) 0.9g と乳酸-グリコール酸共重合体(乳酸/グリコール酸 75/25 (モル%)、重量平均分子量 14,000、数平均分子量 4,200、末端基定量による数平均分子量 4,090、和光純薬工業製) 2.1 g とをジクロロメタン 4.5 ml とエタノール 0.7 ml の混合溶媒に溶解した。この溶液に粒径 0.02 μm の酸化亜鉛 0.15 g を添加し、12時間室温で振とう搅拌して軽度白濁した溶液を得た。この溶液を予め15℃に調節しておいた 0.1 重量% ポリビニルアルコール水溶液 400 ml 中に注入し、タービン型ホモミキサーを用い、7,500 rpmでO/Wエマルジョンとした。このO/Wエマルジョンを室温で3時間搅拌してジクロロメタンとエタノールを揮散させ、油相を固化させた後、遠心分離機を用いて2,000 rpmで捕集した。これを再び蒸留水に分散後、さらに遠心分離を行い、遊離薬物等を洗浄した。捕集されたマイクロカプセルは少量のマニトールを溶解した蒸留水を加えて再分散後、凍結乾燥して粉末として得られた。マイクロカプセル中への化合物Cの封入率は96%で、マイクロカプセル中の化合物C含量は27.4%であった。

【0088】参考例13

酸化亜鉛を添加しなかった以外、参考例12と同様にしてマイクロカプセルを調製した。マイクロカプセル中への化合物Cの封入率は98%で、マイクロカプセル中の化合物C含量は30.0%であった。

【0089】参考例14

化合物C 1.2 g と乳酸-グリコール酸共重合体(乳酸/グリコール酸 75/25 (モル%)、重量平均分子量 14,000、数平均分子量 4,200、末端基定量による数平均分子量 4,090、和光純薬工業製) 1.8 g とをジクロロメ

タン 5 ml に溶解した。この溶液に粒径 0.02 μm の酸化亜鉛 0.18 g を添加し、1 時間室温で振とう攪拌して軽度白濁した溶液を得た。この溶液を予め 15℃ に調節しておいた 0.1 重量% ポリビニルアルコール水溶液 400 ml 中に注入し、タービン型ホモキサーを用い、8,000 rpm で O/W エマルジョンとした。この O/W エマルジョンを室温で 3 時間攪拌してジクロロメタンを揮散させ、油相を固化させた後、遠心分離機を用いて 2,000 rpm で捕集した。これを再び蒸留水に分散後、さらに遠心分離を行い、遊離薬物等を洗浄した。捕集されたマイクロカプセルは少量のマニトールを溶解した蒸留水を加えて再分散後、凍結乾燥して粉末として得られた。マイクロカプセル中への化合物 C の封入率は 95% で、マイクロカプセル中の化合物 C 含量は 35.9% であった。

【0090】参考例 15

酸化亜鉛を添加しなかった以外実施例 4 と同様にしてマイクロカプセルを調製した。マイクロカプセル中への化合物 B の封入率は 99% で、マイクロカプセル中の化合物 B 含量は 19.8% であった。

【0091】参考例 16

酸化亜鉛を添加しなかった以外参考例 9 と同様にしてマイクロカプセルを調製した。マイクロカプセル中への化合物 A の封入率は 95% で、マイクロカプセル中の化合物 A 含量は 28.4% であった。

【0092】参考例 17

2-エトキシ-1-[[2'- (1H-テトラゾール-5-イル) ビフェニル-4-イル] メチル] ベンズイミダゾール-7-カルボン酸 (化合物 B) 2 g と酸化亜鉛 (TYPE V、和光純薬工業製) 0.36 g とを乳酸-グリコール酸共重合体 (乳酸/グリコール酸 75/25 (モル%)、重量平均分子量 14,000、数平均分子量 4,200、末端基定量による数平均分子量 4,090、和光純薬工業製) 3.6 g をジクロロメタン 11 ml とエタノール 0.4 ml とに溶解した溶液に添加し、14 時間室温で振とう攪拌して白濁した溶液を得た。この溶液を予め 15℃ に調節しておいた 0.1 重量% ポリビニルアルコール水溶液 800 ml 中に注入し、タービン型ホモキサーを用い、8,500 rpm で O/W エマルジョンとした。この O/W エマルジョンを室温で 3 時間攪拌してジクロロメタンとエタノールを揮散させ、油相を固化させた後、遠心分離機を用 * 40

噴霧方式: 二流体ノズル (ノズル径 1.2 mm)
 空気圧力: 1 kg/cm²
 乾燥室入口温度: 90℃
 乾燥室出口温度: 40-43℃

得られた微粒子中の化合物 B 含量は 28.1% であった。

【0097】参考例 22

化合物 B 2 g と酢酸亜鉛 2 水和物 (和光純薬工業製) 0.996 g とをポリ乳酸 (重量平均分子量 14,500、和光純薬工業製) 3.67 g をジクロロメタン 7.5 ml とメタノール 3.5 ml とに溶解した溶液に添加し、2 時間室温で

* いて 2,000 rpm で捕集した。これを再び蒸留水に分散後、さらに遠心分離を行い、遊離薬物等を洗浄した。捕集されたマイクロカプセルは少量のマニトールを溶解した蒸留水を加えて再分散後、凍結乾燥して粉末として得られた。マイクロカプセル中への化合物 B の封入率は 98% で、マイクロカプセル中の化合物 B 含量は 33.0% であった。

【0093】参考例 18

蒸留水 0.4 ml を添加し、14 時間の振とう攪拌を固体 (化合物 B および酸化亜鉛) と共に同回転数、1 分間のホモジナイザーによる分散 (乳化) 混合に変更した以外、参考例 17 と同様にしてマイクロカプセルを得た。マイクロカプセル中への化合物 B の封入率は 97% で、マイクロカプセル中の化合物 B 含量は 32.6% であった。

【0094】参考例 19

添加蒸留水量を 0.08 ml に変更した以外、参考例 17 と同様にしてマイクロカプセルを得た。マイクロカプセル中への化合物 B の封入率は 97% で、マイクロカプセル中の化合物 B 含量は 32.5% であった。

20 【0095】参考例 20

化合物 B 4 g と酸化亜鉛 (TYPE V、和光純薬工業製) 0.72 g とを、乳酸-グリコール酸共重合体 (乳酸/グリコール酸 75/25 (モル%)、重量平均分子量 10,600) 7.2 g をジクロロメタン 22 ml とエタノール 0.8 ml とに溶解した溶液に添加し、そこに蒸留水 0.16 ml を加えた後、直ちに参考例 18 と同様の条件でホモジナイザーによる分散 (乳化) 混合を行い、白濁した溶液を得た。これを平板上に半径約 5 cm の円形に流延し、室温で 15 時間減圧乾燥して乾燥物を得た。この乾燥物を孔径 250 μm の篩上で粗粉碎、篩過して得た乾燥物のうちの 5 g とマニトール 0.4 g とを混合した後、ジェットミル装置 (A-OJET、セイシン企業製) を用い、空気圧 2 kg/cm² で気体粉碎して平均粒子径 21 μm の微粒子を得た。微粒子中の化合物 B 含量は 31.0% であった。

【0096】参考例 21

参考例 20 と同処方・操作で分散 (乳化) 混合して得た白濁した溶液を以下の条件でスプレードライ (Mobile Minor、ニロジャパン製) してサイクロン下乾燥物として平均粒子径 32 μm の微粒子を得た。

振とう攪拌して均一な溶液を得た。この溶液を予め 15℃ に調節しておいた 0.1 重量% ポリビニルアルコール水溶液 800 ml 中に注入し、タービン型ホモキサーを用い、7,000 rpm で O/W エマルジョンとした。この O/W エマルジョンを室温で 3 時間攪拌してジクロロメタンとメタノールを揮散させ、油相を固化させた後、遠心

分離機を用いて2,000 rpmで捕集した。これを再び蒸留水に分散後、さらに遠心分離を行い、遊離薬物等を洗浄した。捕集されたマイクロカプセルは少量のマニトールを溶解した蒸留水を加えて再分散後、凍結乾燥して粉末として得られた。マイクロカプセル中への化合物Aの封入率は101.6%で、マイクロカプセル中の化合物B含量は26.6%であった。

【0098】参考例23

化合物B 2 g と酢酸亜鉛 2 水和物 (和光純薬工業製) 0.757 g と酸化亜鉛 (TYPE V和光純薬工業製) 0.277 g をポリ乳酸 (重量平均分子量 14,500、和光純薬工業製) 3.64 g をジクロロメタン 7.5 ml とメタノール 3.5 ml とに溶解した溶液に添加して得た均一な溶液に変更した以外、参考例22と同様にしてマイクロカプセルを得た。マイクロカプセル中への化合物Bの封入率は101.9%で、マイクロカプセル中の化合物B含量は25.9%であった。

【0099】参考例24

化合物B 2 g と酢酸亜鉛 (和光純薬工業製) 0.996 g とを乳酸-グリコール酸共重合体 (乳酸/グリコール酸 75/25 (モル%)、重量平均分子量 10,600、和光純薬工業製) 3 g をジクロロメタン 7 ml とメタノール 3 ml とに溶解した溶液に添加し均一な溶液を得た。これを平板上に半径約5 cmの円形に流延し、室温で16時間減圧乾燥して乾燥物を得た。この乾燥物を孔径150 mmの篩上で粗粉碎、篩過して得た乾燥物のうちの3.6 g とマニトール 0.4 g とを混合した後、ジェットミル装置 (A-OJET、セイシン企業製) を用い、空気圧2 kg/cm² で気体粉碎して平均粒子径21μmの微粒子を得た。微粒子中の化合物B含量は29.1%であった。

【0100】参考例25

化合物B 2.0 g および乳酸-グリコール酸共重合体 (乳酸/グリコール酸 75/25 (モル%)、重量平均分子量 8,700、和光純薬工業製) 3.97 g をジクロロメタン 12.75 ml、メタノール 2.25 ml および酢酸0.136mLの混液に添加し、室温で一晩振とう攪拌して懸濁液を得た。この懸濁液を予め 18℃ に調節しておいた30mM酢酸亜鉛添加0.1 重量% ポリビニルアルコール水溶液 800 ml 中に注入し、タービン型ホモキサーを用い、7,000 rpmでS/O/Wエマルジョンとした。このS/O/Wエマルジョンを室温で3時間攪拌してジクロロメタン、メタノールおよび酢酸を揮散させ、ポリマーを固化させた後、遠心分離機を用いて3,000 rpmで捕集した。これを再び蒸留水に分散後、さらに遠心分離を行い、遊離薬物等を洗浄した。捕集されたマイクロカプセルは凍結乾燥して粉末として得られた。マイクロカプセル中への化合物Bの封入率は94.9%であった。

【0101】参考例26

化合物B 2.0 g、酸化亜鉛 (白水化学工業製) 0.37 g および乳酸-グリコール酸共重合体 (乳酸/グリコール

酸 75/25 (モル%)、重量平均分子量 8,700、和光純薬工業製) 3.6gをジクロロメタン 12.75 ml、メタノール 2.25 ml および酢酸0.136mLの混液に添加し、室温で一晩振とう攪拌して均一な溶液を得た。この溶液を予め 18℃ に調節しておいた 10mM酢酸亜鉛添加0.1 重量% ポリビニルアルコール水溶液 800 ml 中に注入し、タービン型ホモキサーを用い、7,000 rpmでO/Wエマルジョンとした。このO/Wエマルジョンを室温で3時間攪拌してジクロロメタン、メタノールおよび酢酸を揮散させ、油相を固化させた後、遠心分離機を用いて3,000 rpmで捕集した。これを再び蒸留水に分散後、さらに遠心分離を行い、遊離薬物等を洗浄した。捕集されたマイクロカプセルはマニトール0.8gを溶解した蒸留水を加えて再分散後、凍結乾燥して粉末として得られた。マイクロカプセル中への化合物Bの封入率は90.7%で、マイクロカプセル/マニトール粉末中の化合物B含量は26.4%であった。

【0102】参考例27

化合物B 2.0 g、酸化亜鉛 (白水化学工業製) 0.37 g および乳酸-グリコール酸共重合体 (乳酸/グリコール酸 75/25 (モル%)、重量平均分子量 8,700、和光純薬工業製) 3.6gをジクロロメタン 12.75 ml、メタノール 2.25 ml および酢酸0.136mLの混液に添加し、室温で一晩振とう攪拌して均一な溶液を得た。この溶液を予め 18℃ に調節しておいた 30mM酢酸亜鉛添加0.1 重量% ポリビニルアルコール水溶液 800 ml 中に注入し、タービン型ホモキサーを用い、7,000 rpmでO/Wエマルジョンとした。このO/Wエマルジョンを室温で3時間攪拌してジクロロメタン、メタノールおよび酢酸を揮散させ、油相を固化させた後、遠心分離機を用いて3,000 rpmで捕集した。これを再び蒸留水に分散後、さらに遠心分離を行い、遊離薬物等を洗浄した。捕集されたマイクロカプセルはマニトール0.8gを溶解した蒸留水を加えて再分散後、凍結乾燥して粉末として得られた。マイクロカプセル中への化合物Bの封入率は92.2%で、マイクロカプセル/マニトール粉末中の化合物B含量は26.6%であった。

【0103】参考例28

化合物B 1.5 g、酸化亜鉛 (白水化学工業製) 0.278 g および乳酸-グリコール酸共重合体 (乳酸/グリコール酸 75/25 (モル%)、重量平均分子量 10,500、和光純薬工業製) 2.7gをジクロロメタン 11.25 ml、メタノール1.69 ml および酢酸0.102mLの混液に添加し、室温で一晩振とう攪拌して均一な溶液を得た。この溶液を予め 18℃ に調節しておいた 30mM酢酸亜鉛添加0.1 重量% ポリビニルアルコール水溶液 800 ml 中に注入し、タービン型ホモキサーを用い、7,000 rpmでO/Wエマルジョンとした。このO/Wエマルジョンを室温で3時間攪拌してジクロロメタン、メタノールおよび酢酸を揮散させ、油相を固化させた後、遠心分離機を用いて3,000 rpm

mで捕集した。これを再び蒸留水に分散後、さらに遠心分離を行い、遊離薬物等を洗浄した。捕集されたマイクロカプセルはマンニトール0.8gを溶解した蒸留水を加えて再分散後、凍結乾燥して粉末として得られた。マイクロカプセル中への化合物Bの封入率は88.0%で、マイクロカプセル/マンニトール粉末中の化合物B含量は25.4%であった。

【0104】参考例29

化合物B 2 g、酸化亜鉛（白水化学工業製）0.37 g

および乳酸-グリコール酸共重合体（乳酸/グリコール酸 75/25（モル%）、重量平均分子量 8,700、和光純薬工業製）3.6gをジクロロメタン 12.75 ml、メタノール2.25 mlおよび酢酸0.136mlの混液に添加し、室温で一晩振とう撹拌して均一な溶液を得た。この溶液を予め18℃に調節しておいた10mM酢酸亜鉛添加0.1重量%ポリビニルアルコール水溶液 800 ml中に注入し、タービン型ホモキサーを用い、7,000 rpmでO/Wエマルジョンとした。このO/Wエマルジョンを室温で3時間撹拌してジクロロメタン、メタノールおよび酢酸を揮散させ、油相を固化させた後、遠心分離機を用いて3,000 rpmで捕集した。これを再び蒸留水に分散後、さらに遠心分離を行い、遊離薬物等を洗浄した。捕集されたマイクロカプセルはマンニトール0.8gを溶解した蒸留水を加えて再分散後、凍結乾燥して粉末として得られた。マイクロカプセル中への化合物Bの封入率は89.1%で、マイクロカプセル/マンニトール粉末中の化合物B含量は26.2%であった。

【0105】実施例1

2-エトキシ-1-[[2'- (1H-テトラゾール-5*

マイクロカプセル投与後のラット血漿中平均薬物濃度 (n=4)

	1日後	1週後	2週後	3週後
化合物B (ng/mL)	170	238	94	4
アクトス (ng/mL)	313	226	155	30

表1から明らかなように、血漿中薬物濃度が持続しており、本製剤からの両化合物の徐放性を確認した。

【0107】

【発明の効果】 (A) アンギオテンシンII拮抗薬と、

(B) 高血圧治療薬、血糖降下薬、高脂血症治療薬、抗血栓薬、更年期障害治療薬および抗癌薬から選ばれる一種または二種以上の薬物とを組み合わせる本発明の徐放性医薬は、各有効成分を単独で使用する場合の投与量を大幅に減少させることが可能であり、その結果、それぞれを単独で使用する場合と比較すると、薬物の副作用の発現を抑えることが可能となり、アンギオテンシンII介在性諸疾患の予防または治療剤、特に動脈硬化症あるいは高血圧症を合併症とした動脈高血圧症、糖尿病、高脂血症、血栓症、更年期障害などの予防または治療剤などとして有利に用いられる。さらに、降圧作用、血糖

*-イル) ビフェニル-4-イル] メチル] ベンズイミダゾール-7-カルボン酸（化合物B）0.2 gと酢酸亜鉛二水和物（和光純薬工業製）0.1 gと乳酸-グリコール酸共重合体（乳酸/グリコール酸 75/25（モル%）、重量平均分子量 14,000、数平均分子量4,200、末端基定量による数平均分子量 4,090、和光純薬工業製）1.5 gとにジクロロメタン 3 mLとメタノール 0.9 mLとを添加して溶液を得た。アクトス0.2 gをさらに添加して溶解して得た溶液を予め15℃に調節しておいた0.1重量%ポリビニルアルコール水溶液 800 mL中に注入し、タービン型ホモキサーを用い、7,200 rpmでO/Wエマルジョンとした。このO/Wエマルジョンを室温で3時間撹拌してジクロロメタンとメタノールを揮散させて油相を固化させた後、遠心分離機を用いて2,000 rpmで捕集した。これを再び蒸留水に分散後、さらに遠心分離を行い、遊離薬物等を洗浄した。捕集されたマイクロカプセルは少量のマンニトールを溶解した蒸留水を加えて再分散後、凍結乾燥して粉末として得られた。マイクロカプセル中の化合物Bとアクトスの含量はそれぞれ10%および12%であった。

【0106】実験例1

実施例1で得られたマイクロカプセル 25 mgを0.1 mLの分散媒（5 mgのカルボキシメチルセルロースナトリウム、1 mgのポリソルベート 80、50 mgのマンニトールを蒸留水 1 mLに溶解した液）に分散して9週齢雄性SDラットの首背部皮下に23G注射針で投与した。投与後経時的に尾静脈より採血して得た血漿中の薬物濃度を測定した。その結果を表1に示す。

【表1】

マイクロカプセル投与後のラット血漿中平均薬物濃度 (n=4)

	1日後	1週後	2週後	3週後
化合物B (ng/mL)	170	238	94	4
アクトス (ng/mL)	313	226	155	30

降下作用、コレステロール低下作用、抗血栓作用、抗癌作用などの使用する薬剤が単独で有する作用を増強し得るとともに、心血管イベント抑制の相乗効果も期待できる。本発明の徐放性医薬は、All拮抗薬および高血圧治療薬、血糖降下薬、高脂血症治療薬、抗血栓薬、更年期障害治療薬および抗癌薬から選ばれる併用薬物を高含量で含有し、かつその放出速度を制御できるので、長期間に渡り、血圧の日内変動を維持しながら、アンギオテンシンII拮抗作用および血糖降下作用、コレステロール低下作用、抗血栓作用、抗癌作用などを示す。また、一定の血液中濃度を昼夜問わず、維持することが可能なため、経口剤で投与する場合に比較して血中薬物濃度の変動が少なく、安定した薬理作用の継続が期待できる。従って、自覚症状が少ない患者群での服用時刻の変動や服用の中断などの意図的な服用忌避などによる病状の悪化

を生じにくく、高血圧症、血圧日内変動異常、心臓病（心肥大、心不全、心筋梗塞など）、脳血管障害（無症候性脳梗塞、一過性脳虚血発作、脳卒中、脳血管性痴呆、高血圧性脳症など）、虚血性末梢循環障害、閉塞性動脈硬化症、閉塞性血栓性血管炎、心筋虚血、心筋症、静脈機能不全、心筋梗塞後の心不全進行、脳血管障害後遺症などのみならず、糖尿病性合併症、糖尿病性網膜症、糖尿病性腎症、腎炎、糸球体腎炎、放射線照射による腎症、粥状動脈硬化症、動脈硬化症、血管肥厚、インターベンション後の血管肥厚または閉塞、バイパス手術後の血管再閉塞、移植後の赤血球増加症・高血圧・臓器障害・血管肥厚、移植後の拒絶反応、高アルドステロン症、糸球体硬化症、腎不全、門脈圧亢進症、緑内障、高眼圧症、高脂血症、狭心症、動脈瘤、冠動脈硬化症、脳動脈硬化症、末梢動脈硬化症、血栓症、中枢神経系疾患、アルツハイマー病、記憶欠乏症、うつ病、健忘症、老人性痴呆、知覚機能障害、多臓器不全、内皮機能障害、高血圧性耳鳴り、メヌエル症候群、強皮症、またはめまいに伴う不安症状、緊張症状および不快精神状態、さらに消化不良、自律神経機能障害、重症筋無力症または癌および癌関連疾患、更年期障害等の治療効果がより明確になることが期待される。また、本発明の徐放性製剤は、寝たきり、痴呆症、咽喉・食道疾患、消化器疾患、摂食・嚥下障害患者、手術時などの内服薬での治療

が困難または不可能な患者にも用いることができる優れた薬剤である。近年、脂質代謝異常、高血圧、糖尿病などは、心血管病のリスクファクターであり、単独よりもこれらが重積した場合にリスクが大きく増大することが知られている。例えば、血管内皮機能障害や動脈硬化を進展させ、またプラークを不安定化して、冠動脈疾患や脳卒中などの重篤な心血管疾患を引き起こす。このような動脈硬化・心血管疾患の危険因子を持ち心血管リスクが高いグループに対して、本発明で使用されるAII拮抗薬、高血圧治療薬、血糖降下薬や高脂血症治療薬等多面的なリスク低減効果をもたらす。AII拮抗薬による降圧療法の大きな目標は、重要臓器の障害や高血圧患者の予後を大きく左右する心血管系合併症の予防・進展を阻止し、心血管疾患の罹病率と死亡率を低減することにある。降圧治療の対象となる患者の多くは併用療法を必要とし、複数の危険因子を持ち、臓器障害や合併症を伴う症例が多い。したがって、糖・脂質代謝など他のリスクファクターへの影響が少なく、臓器保護作用（特に腎・血管保護、抗動脈硬化作用など）を併せ持つ薬剤の組み合わせを選択することが望ましい。そのような観点から本発明の組み合わせ製剤、特に長期間作用型の徐放剤は、臓器障害や合併症の予防・治療を目的として個々の症例の病態に応じた治療に有用である。

フロントページの続き

(51) Int. Cl. ⁷	識別記号	F I	テームコード(参考)
A 6 1 K	31/403	A 6 1 K	31/403
	31/404		31/404
	31/4152		31/4152
	31/4178		31/4178
	31/4184		31/4184
	31/4245		31/4245
	31/4422		31/4422
	31/4439		31/4439
	31/455		31/455
	31/4709		31/4709
	31/496		31/496
	31/519		31/519
	31/55		31/55
	31/551		31/551
	31/554		31/554
	31/565		31/565
	31/585		31/585
	31/60		31/60
	31/727		31/727
	38/00		39/395
	39/395		47/30

	47/30		47/34
	47/34	A 6 1 P	3/06
A 6 1 P	3/06		3/10
	3/10		5/00
	5/00		7/02
	7/02		9/00
	9/00		9/12
	9/12		35/00
	35/00	A 6 1 K	37/02

(72)発明者 星野 哲夫
大阪府豊能郡豊能町新光風台 5 丁目13番地
の 6

F ターム (参考) 4C076 AA11 BB11 CC09 CC11 CC12
CC14 CC21 CC27 CC30 EE24A
FF32
4C084 AA02 AA03 AA20 AA24 BA01
BA08 BA17 BA23 MA02 MA05
MA66 NA05 NA12 ZA361
ZA421 ZA541 ZB261 ZC031
ZC331 ZC351 ZC751
4C085 AA35 EE03 GG01
4C086 AA01 AA02 BA07 BA13 BC16
BC19 BC26 BC28 BC38 BC50
BC62 BC71 BC82 BC91 CB09
CB11 DA09 DA13 DA17 EA27
GA04 GA07 GA09 GA11 MA02
MA03 MA04 MA05 MA17 MA66
NA05 NA14 ZA36 ZA42 ZA54
ZB26 ZC03 ZC33 ZC35 ZC75
4C206 AA01 AA02 DB03 DB25 DB43
DB56 FA19 MA02 MA03 MA04
MA05 MA37 MA86 NA05 NA14
ZA36 ZA42 ZA54 ZB26 ZC03
ZC33 ZC35 ZC75